

**NEUROGENE WIRKUNGEN DES
SEROTONINS AUF DEN BLUTKREISLAUF
DER KATZE**

Hans Harald Riedhammer

1973

Journal of the American Medical Association
Published Weekly, Except on Sundays and Holidays

Volume 125, Number 1, July 1, 1940
Published by the American Medical Association

Subscription Office: 535 North Dearborn Street, Chicago 10, Ill.
Entered as Second-Class Matter, May 2, 1912. Postpaid.

(Vol. 125, No. 1)

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

NEUROGENE WIRKUNGEN DES SEROTONINS AUF DEN
BLUTKREISLAUF DER KATZE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Harald Riedhammer
München

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Felix
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Kiese
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.7.1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	4
III. Ergebnisse	19
1. Die Wirkungen des Serotonins	19
1.1. Applikation in die Arteria femoralis	19
1.2. Intravenöse Applikation	19
1.3. Injektion in die Aorta	23
1.4. Applikation in die Aa. car. communes	25
2. Die Beeinflussung der neurogenen Wirkungen des Serotonins	26
2.1. Vagotomie	26
2.2. Cyproheptadin	28
2.3. Atropin	32
2.4. Pheniramin	34
3. Neurogene Wirkungen des Nicotins	36
3.1. Injektion in den Aortenbogen	36
3.2. Injektion in die Aa. car. communes	38
4. Die Beeinflussung der Wirkungen des Nicotins	39
4.1. Vagotomie	39
4.2. Cyproheptadin	40
5. Reaktionsmuster der Baroreceptoren des Aortenbogen und des Carotissinus	42
5.1. Aortenbogen	43
5.2. Carotissinus	43
5.3. Vergleich mit den Gefäßreaktionen bei Serotonin- und Nicotin-Applikation	44
VI. Besprechung	46
1. Lokale Wirkungen des Serotonins an den Extremitätengefäßen	46
2. Neurogene Wirkungen des Serotonins an Extremitätengefäßen, Herzfrequenz, Atmung und Blutdruck	48
3. Über die Stimulation aortaler und carotidealer Chemo-receptoren durch Nicotin und Serotonin	55

	Seite
4. Über die Blutdruckwirkung des Serotonins	63
V. Zusammenfassung	71
VI. Literatur	76
Lebenslauf	

I. Einleitung

In den letzten Jahren beschäftigte sich die Kreislaufpharmakologie mit den neurogenen Wirkungen an Widerstandsgefäßen.

Boerth (1969) und Brody (1970) wiesen nach, daß die neurogene Vasodilatation nach Reizung des Carotissinusnerven über zwei Mechanismen in der Peripherie verfügt: Passiv über eine Verringerung der sympathiko-konstriktorischen Impulse, aktiv über eine Freisetzung von Histamin.

Andere Autoren lösten die histaminerge neurogene Vasodilatation mit blutdrucksteigernden Pharmaka aus.

Osswald (1969) und Li (1970) zeigten, daß aequipressorisch wirkende Dosen von Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Angiotensin eine unterschiedlich starke neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße bewirkten.

Li (1970) berichtete zudem, daß Adrenalin und Angiotension auch dann eine neurogene Vasodilatation auslösten, wenn diese keinen Blutdruckanstieg hervorriefen.

Osswald und Li schlossen aus ihren Ergebnissen, daß eine histaminerge neurogene Vasodilatation nicht allein durch die Stimulation von Barorezeptoren erklärt werden kann. Auch Veratrumalkaloide lösten bei venöser Gabe eine neurogene Vasodilatation aus (Kraye, 1946), die gleichzeitig mit Blutdruckabfall, Bradycardie und Atmungshemmung auftritt (Bezold - Jarisch - Reflex).

Es handelt sich ebenfalls um eine histaminerge neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße, wie Brody (1967) für Veratrin und Wellens (1968) für Veratridin nachwiesen. Die Veratrumalkaloide lösen die neurogene Vasodilatation von Rezeptoren des Lungen-Coronarkreislaufes aus.

Bald nach der Entdeckung des Serotonins in den Jahren 1940 - 1948 wurde gezeigt, daß es bei Injektion in den Lungen - Coronarkreislauf zu Blutdruckabfall, Bradycardie und Atmungshemmung (diese wurde nur von pulmonalen Rezeptoren ausgelöst) führt. (Dawes, 1954). Diese Wirkungen entsprechen denen der Veratrumalkaloide. Es war also zu erwarten, daß auch Serotonin eine neurogene Vasodilatation hervorrufen würde.

Erstaunlicherweise wurde dies erst 1969 von Osswald geprüft, der jedoch beim Hund keine neurogene Vasodilatation auslösen konnte. Beim Hund wirkt Serotonin wesentlich geringer auf Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung als bei der Katze (Dawes, 1954), so daß der Nachweis einer neurogenen Vasodilatation möglicherweise an der geringen Empfindlichkeit des Versuchstieres scheiterte.

Es schien daher angezeigt, an Widerstandsgefäßen der Katze zu untersuchen, ob Serotonin bei venöser Gabe eine neurogene Vasodilatation auslöste und damit das gleiche Wirkungsmuster wie die Veratrumalkaloide habe.

Alle Studien über neurogene Gefäßreaktionen hatten sich bisher fast ausschließlich mit den Widerstandsgefäßen beschäftigt (so bezieht sich auch der Begriff der neurogenen Vasodilatation nur auf die Dilatation von Arterien). Krayer (1946) berichtete über plethysmographische Studien, die gezeigt hatten, daß Veratrin bei intravenöser Gabe zu einer Volumenzunahme in verschiedenen Körperteilen führe, (z. B. bei der Katze in Leber, Intestinum und Niere, beim Hund im Bein). Dieser Effekt wurde der neurogenen Dilatation der Widerstandsgefäße des jeweiligen Kreislaufabschnittes zugeschrieben.

Es wurde nie untersucht, ob diese Volumenzunahme über eine neurogene Venendilatation ausgelöst wird. Möglicherweise kann auch Serotonin bei venöser Gabe eine Volumenzunahme in verschiedenen Kreislaufabschnitten bewirken, da es die gleichen Blutdruck-, Herzfrequenz- und Atmungswirkungen wie die Veratrumalkaloide besitzt. Es wurde deshalb in dieser Arbeit an den Hinterlauf der Katze untersucht, ob Serotonin bei venöser Gabe eine neurogene Venendilatation auslöst.

Serotonin beeinflusst den Kreislauf jedoch nicht nur bei intravenöser Applikation. So führt Serotonin bei Injektion in die Aorta zu Blutdruckanstieg und Tachycardie, bei Injektion in die Aa. Carotis communes zu Blutdruckabfall und Bradycardie (Dawes, 1954). Die Beteiligung von neurogenen Gefäßreaktionen wurde dabei noch nie geprüft. Wir untersuchten an der hinteren Extremität, ob Serotonin bei Injektion in die Aorta und in die Aa. car. comm. neurogene Reaktionen der Widerstandsgefäße und Venen auslöst.

Diese Aufgaben sind eng verknüpft mit dem Problem, ob Serotonin die Chemo-receptoren des Aortenglomus und des Glomus caroticum stimuliert. Heymans (1958) verneint dies. Comroe (1964) wiederum zeigte, daß Nicotin, das die

Chemoreceptoren des Aortenglomus und Glomus caroticum stimuliert, bei Injektion in die Aorta und in die Aa. car. comm. die gleichen Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen auslöse wie das Serotonin.

Bisher wurde aber noch keine vergleichende pharmakologische Studie mit Nicotin und Serotonin durchgeführt, die die Beteiligung von neurogenen Gefäßreaktionen am Reaktionsmuster der Chemoreceptoren von Aortenglomus und Glomus caroticum untersuchte. Wir haben deshalb auch das Nicotin in Aorta und Aa. car. comm. injiziert, um zu untersuchen, ob Nicotin an den Widerstandsgefäßen und Venen der hinteren Extremität neurogene Reaktionen auslöst und welche Rolle sie möglicherweise bei den Blutdruckeffekten spielen. Durch die Untersuchung über die Beteiligung von neurogenen Gefäßreaktionen an den Wirkungen des Serotonins und Nicotins bei Injektion in die Aorta und in die Aa. car. communes hofften wir differenziertere Reaktionsmuster für die Chemoreceptoren dieser Kreislaufabschnitte aufstellen zu können, als dies durch Messung von Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen allein möglich ist.

Der Vergleich der Reaktionsmuster von Serotonin und Nicotin sollte eine Antwort auf die Frage ermöglichen, ob die Chemoreceptoren des Aortenglomus und Carotislomus von Serotonin und Nicotin in gleicher Weise erregt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde an der Katze untersucht, ob an der Wirkung des Serotonins auf den Blutkreislauf auch neurogene Gefäßreaktionen beteiligt sind.

Diese Frage wurde in folgende Teile gegliedert:

- 1) Löst Serotonin neurogene Reaktionen der Widerstandsgefäße und kapazitiven Gefäße der Extremität aus?
- 2) Von welchen Kreislaufabschnitten gehen diese neurogenen Wirkungen aus?
- 3) Durch welche Pharmaka können diese Effekte beeinflußt werden?
- 4) Hat Serotonin bei Gabe in die Aorta und Aa. car. comm. das gleiche Wirkungsmuster wie das Nicotin, wenn neben der Wirkung auf Herzfrequenz und Atmung auch neurogene Gefäßreaktionen untersucht werden?
- 5) Wie lassen sich die neurogenen Gefäßreaktionen in ein Modell der Blutdruckwirkung des Serotonins einordnen?

II. Methodik

- 1.) Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen Katzen von 1,7 - 3,9 kg Körpergewicht in flacher Chloralose-Narkose durchgeführt. Über eine Sonde gaben wir den Tieren 35 - 40 mg/kg Chloralose in den Magen. Bei nüchternen Tieren trat die gewünschte Narkosetiefe nach eineinhalb Stunden ein und hielt dann mindestens acht Stunden an.

Da Blutströmungen und Drucke blutig gemessen wurden, waren die Tiere mit 0,2 ml/kg Liquemin^R heparinisiert.

2.) Untersuchte Größen

2.1. Systemische Größen

Der Blutdruck wurde seiteständig in der A. femoralis oder in der A. carotis comm. gemessen.

Die Drucke in Hohlvenen, rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel wurden über Katheter gemessen, die von der Vena fem. oder Vena jugularis aus vorgeschoben wurden.

Zur Messung der Herzfrequenz wurden die Pulse des Blutdruckes mit einem Druckkopf abgenommen und nach Felix (1964) fortlaufend registriert.

Für die Messung der Atmung wurde der Luftstrom in der Trachea mit Thermistoren (Felix 1960) gemessen.

2.2. Periphere Größen

Wir untersuchten die Reaktionen der Widerstandsgefäße in einer hinteren Extremität.

Die A. fem. wurde hierfür mit konstanter Strömung perfundiert. Die Änderungen des Widerstandes zeigen sich am Verhalten des Perfusionsdruckes, der damit ein direktes Maß des arteriellen Widerstandes ist.

Weiterhin untersuchten wir die Reaktionen der kapazitiven Gefäßen des Beines entweder durch Messung des Venenvolumens bei konstantem Venendruck, oder durch Messung des Venendruckes bei konstantem Venenvolumen.

3.) Präparationen

Wir präparierten die Gefäße unter Schonung der begleitenden Nerven und mit sorgfältiger Blutstillung, um Sickerblutungen nach Heparinisierung zu vermeiden.

Bein

Im oberen Schenkeldreieck wurden die vasa fem. auf einer Länge von ca. 3 cm freigelegt. Wir befreiten sie bis 1 cm oberhalb des Lig. inguinale von den Bindegewebshüllen und unterbanden alle Seitenäste. Um den kollateralen Kreislauf vollständig auszuschalten, wurde zusätzlich in Höhe des Schenkeldreiecks die Beinmuskulatur in drei Gruppen unterbunden. Der Nervus ischiadicus wurde geschont.

In die A. fem. und V. femor, wurden PVC-Schläuche eingebunden. In diese extrakorporalen Strecken wurden dann Thermistoren, Perfusionspumpen oder Überlaufkammern eingeschaltet, die Druckköpfe und Injektionskanülen wurden über seitliche Ansätze angeschlossen.

A. und V. femoralis des anderen Beines benutzten wir, um Katheter in Aorta und zum rechten Herz vorzuschieben.

Hals

Nach einem medianen Hautschnitt von ca. 3 cm Länge unterhalb des Kehlkopfes wurde die vena jugularis freigelegt, um einen Katheter zum rechten Herzen vorzuschieben.

Die untere Zungenbeinmuskulatur wurde stumpf abgelöst, um die darunterliegende Trachea zu erreichen. Durch einen Schnitt in den 2. oder 3. Trachealknorpel wurde die Trachea eröffnet und dann eine Glaskanüle eingebunden. An der Kanüle wurde der Thermistor zur Messung der Luftströmung eingebracht. Die Aa. carot. comm. erreichten wir durch eine Lücke lateral der unteren Zungenbeinmuskulatur. Der Vagus wurde auf beiden Seiten zusammen mit seiner Bindegewebshülle stumpf abgelöst und in Höhe des ersten Trachealknorpels durchtrennt. Da bei der Katze der Aortennerv mit dem Vagus verläuft, wurde er ebenfalls durchschnitten.

Die Aa. carot. comm. wurden auf einer Länge von 1 - 2 cm freipräpariert. In die Gefäße wurden PVC-Schläuche eingebunden. Die extrakorporalen Strecken der beiden Aa. carot. comm. verliefen über ein gemeinsames Mittelstück. Hier wurden bei Strömungsmessung ein Thermistor, bei

druckkonstanter Perfusion eine Pumpe eingebaut (s. Abb. 3).

4.) Meßtechnik

4.1. Widerstandsgefäße des Beines

Die A.fem. wurde in allen Versuchen mit konstanter Strömung perfundiert. Die Strömung wurde zu Beginn des Versuches so eingestellt, daß der Perfusionsdruck dem Mittelwert des Blutdruckes entsprach. Die Stromstärken lagen zwischen 1,1 und 2,1 ml/100 g·min. Der Perfusionsdruck wurde am abführenden Teil der Perfusionsstrecke gemessen (s. Abb. 1 und 2). Wir benutzten Rollenpumpen, die einen pulsierenden Blutstrom erzeugen. Dadurch wurde eine annähernd physiologische Perfusion erreicht.

Die strömungskonstante Perfusion der A. fem. wurde mit verschiedenen Meßanordnungen auf der venösen Seite kombiniert.

4.2. Kapazitative Gefäße des Beines

4.2.1. Volumenmessung

Wir bestimmten das Volumen der Venen durch Auspressen des Blutes aus dem Bein.

Eine aufblasbare Manschette bedeckte das Bein von der Mitte des Unterschenkels bis zur Mitte des Oberschenkels. Um die Pfote des Tieres war eine Klammer gelegt, die ein Abrutschen der Manschette verhinderte. Zur Volumenmessung wurde die Manschette mit einem Druck von 150 mm Hg aufgeblasen. Der ausgepreßte Blutstrom wurde mit einem Thermistor gemessen. Die Integration der registrierten Strömungskurve über die Zeit (10 sec) ergab das ausgepreßte Volumen. Während des Auspressens war die Perfusionspumpe der A.fem. abgestellt. Wir bestimmten die Volumina bei verschiedenen Venendrucken vor und während der Serotoninfusion. Der Venendruck wurde durch Erhöhung des Ausflußwiderstandes auf die gewünschten Werte eingestellt.

4.2.2. Isotone Anordnung (Felix, Remien und Hällfritsch 1971)

Nach Einstellen der arteriellen Perfusion wurde mit der gleichen Stromstärke das Blut aus einer Überlaufkammer heraus-

gepumpt, in die das aus der V.femor. fließende Blut tropfte (siehe Abb. 1).

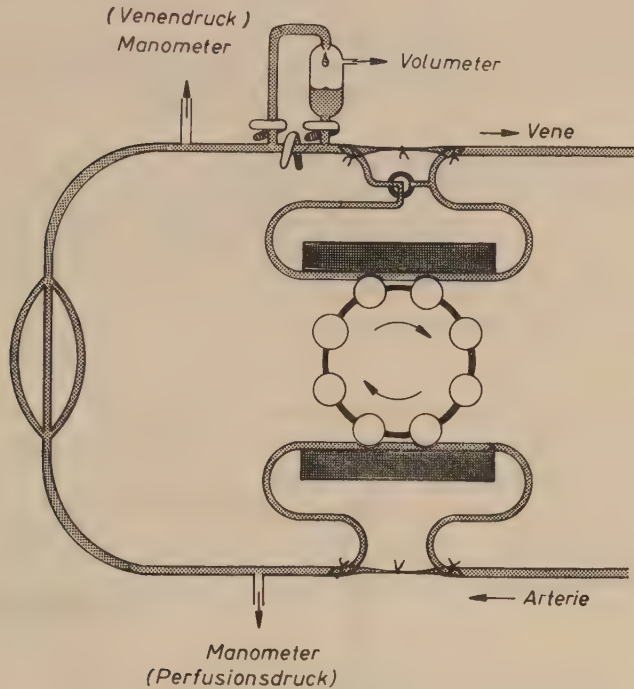


Abb. 1 Versuchsaufbau zur isotonen Anordnung
(Felix, Remien und Hällfritsch 1971)

Venenreaktionen zeigten sich bei dieser Versuchsanordnung an der Änderung des Flüssigkeitsspiegels in der Überlaufkammer.

Auf diese Weise wurde die Differenz der arteriellen und venösen Strömung erfaßt.

Die Volumenänderung in der Überlaufkammer wurde mit einem Volumeter (s. 5.3.) gemessen. Der Venendruck war abhängig von der Höhe, in der sich die Einflußöffnung der Überlaufkammer befand. Wir verwendeten Venendrucke zwischen 4 und 10 mm Hg.

4.2.3. Isometrische Anordnung (Felix, Remien und Hällfritsch 1971)

Nach Einstellen der arteriellen Perfusion wurde mit der gleichen Stromstärke das Blut unmittelbar aus der vena fem. gezogen (siehe Abb. 2).

Venenreaktionen zeigten sich an Veränderungen des Venendruckes, der vor der Pumpe gemessen wurde.

4.3. Gekreuzter Kreislauf

Der Kreislauf der Extremitäten zweier Tiere wurde gekreuzt, um den peripheren Überträgerstoff einer neurogenen Gefäßreaktion der Widerstandsgefäße zu kennzeichnen.

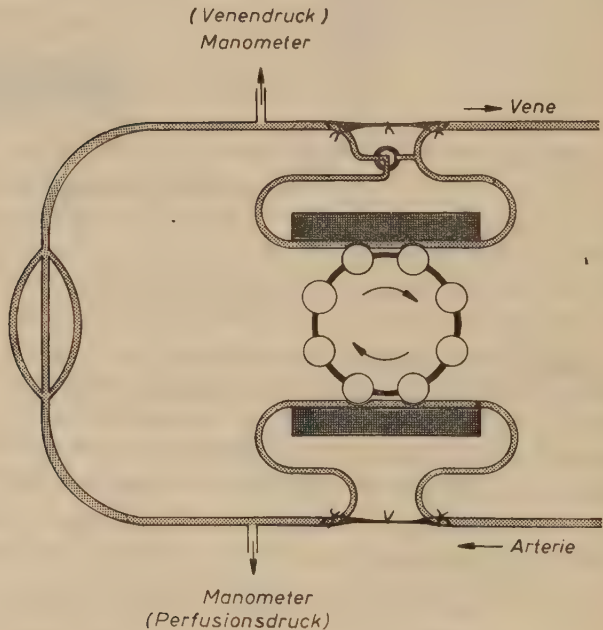


Abb. 2 Versuchsaufbau zur isometrischen Anordnung

Bei beiden Tieren wurden die A. und V.femor. wie beschrieben präpariert. Das arterielle Blut wurde dann aus der A.fem. des einen Tieres (Spender) durch eine Perfusionspumpe mit konstanter Strömung in die A.fem. des zweiten Tieres (Empfänger) geleitet. Das Spenderblut strömte durch das Gefäßbett des Empfängers über dessen V.femor. in die V.femor. des Spenders zurück.

Da die A. und V.femor. des Empfängers herzwärts ligiert waren, stand das vom Spender versorgte Bein nur noch in nervaler Verbindung mit dem Empfänger.

Die A.fem. des zweiten Beines des Empfängers wurde mit dem eigenen Blut des Tieres mit konstanter Strömung perfundiert.

Wenn im Empfänger ausgelöste neurogene Gefäßreaktionen von einem Pharmakon blockiert werden, das in das vom Spender versorgte Bein infundiert wurde, bedeutet dies, eine Hemmung der peripheren Errgungsübertragung. Die neurogene Reaktion der Gefäße des zweiten Beines (vom Empfängertier selbst versorgt) darf dann nicht abgeschwächt sein und dient damit zur Kontrolle.

4.4. Untersuchung des Kollateralkreislaufes des Beines

Alle drei Methoden (Volumenmessung, isotone und isometrische Anordnung) zur Messung der Venenreaktionen setzen voraus, daß der Kollateralkreislauf vollständig unterbrochen war. Die Vollständigkeit der Unterbrechung wurde auf zweierlei Weise geprüft:

- a) Nach Abstellen der Pumpen injizierten wir über eine Armvene Methylenblau in den Kreislauf des Empfängers. Der Farbstoff verteilte sich in allen durchströmten Gefäßgebieten und verfärbte das Gewebe. Am "perfundierten" Bein zeigten jedoch weder Muskulatur noch Haut eine Verfärbung, im Gegensatz zum kontralateralen, frei durchbluteten Bein.

- b) Nach Abstellen der Pumpen zeigte der Druckkopf, mit dem der arterielle Perfusionsdruck gemessen wurde, keinerlei Pulsation wie sie bei arterieller Kollateralversorgung zu erwarten wäre.

4.5. Umlaufverzögerung

Als Umlaufverzögerung wird die Zeit bezeichnet, die das Blut benötigt, um eine Perfusionspumpe zu durchlaufen. Bei den Stromstärken, die wir zur Perfusion der A. femor. verwendeten, betrug die Fließzeit des Blutes durch die Pumpe 40 - 75 sec.

Diese Verzögerung war erwünscht, da sie eine zeitliche Trennung von neurogenen und lokalen Gefäßreaktionen erlaubte.

Da der Zufluß in das Bein nur über die Perfusionspumpe der A. fem. verlief, mußten Gefäßreaktionen nach Gabe eines Pharmakons neurogen sein, wenn sie vor dem Ende der Flußzeit auftraten.

4.6. Druckkonstante Perfusion der Aa. car. communes

Am abführenden Teil der extrakorporalen Strecke der Aa. carot. comm. war seitlich eine Pipette angeschlossen, die mit 0,9%iger NaCl-Lösung gefüllt war. Auf die Pipette wurde ein konstanter Druck gegeben, der dem mittleren Blutdruck des Tieres entsprach und zwischen 90 und 110 mm Hg lag.

Das Niveau der Kochsalzlösung in der Druckpipette wurde auf annähernd konstanter Höhe gehalten (15 - 20 cm über der Gefäßstrecke). Die Aa. carot. comm. wurden mit einer schnell regelbaren Pumpe perfundiert. Widerstandsänderungen im Stromgebiet der Aa. carot. comm. beeinflussten den Spiegel der Kochsalzlösung in der Druckpipette. Die Pumpengeschwindigkeit wurde dem neuen Widerstand sofort angepaßt, so daß die Höhe der Kochsalzlösung sich kurzzeitig um höchstens 5 cm veränderte.

Auch diese Perfusionstechnik verlängerte die Flußzeit des Blutes durch den Umweg über die Pumpe. Diese Umlaufverzögerung war zwar mit 15 bis 25 sec kleiner als in der Extremität, sie reichte aber aus, um Reaktionen, die vom Lungen-, Coronarkreislauf und vom Aortenbogen ausgingen, zeitlich von denjenigen zu trennen, die

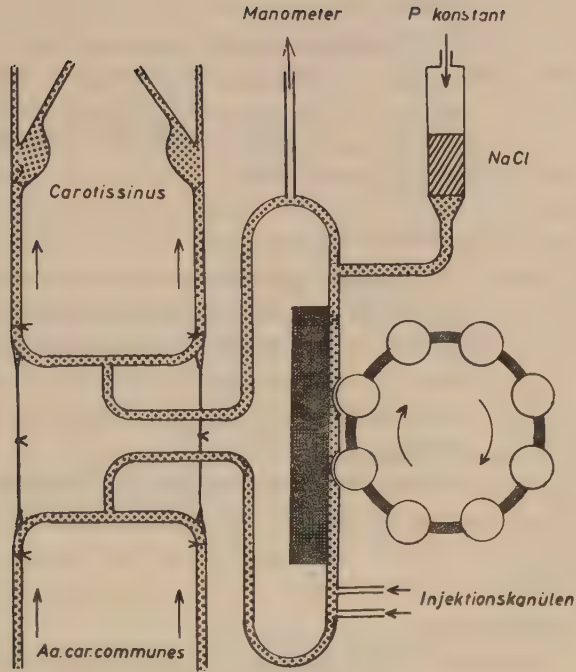


Abb. 3 Versuchsaufbau zur druckkonstanten Perfusion der Aa. car. communes.

im Stromgebiet der Aa. carot. comm. ausgelöst wurden.

Durch die druckkonstante Perfusion der Aa. carot. comm. ergab sich weiterhin der Vorteil, daß nach Vagotomie (Aortennerv verläuft mit dem Vagus!) der Einfluß aller Barorezeptoren der oberen Körperhälfte ausgeschaltet war.

4.7. Prüfung der Baroreceptoren des Aorten- und Carotissinus

4.7.1. Aortensinus

Der Aortensinus wurde entlastet, indem wir den Aortendruck durch rasche Entnahme von Blut (einige sec.) aus der Aorta senkten. Durch rasche Re-infusion des Blutes wurde der Aortensinus belastet. Beide Carotissinus wurden dabei druckkonstant perfundiert.

4.7.2. Carotissinus

Die Perfusionspumpe der Aa.carot.comm. wurde abgestellt und die Druckpipette abgeklemmt. Dadurch fiel der Druck in den Aa.carot.comm.: Carotissinusentlastung.

Wenn die Perfusionsgeschwindigkeit maximal erhöhte wurde, stieg der Druck in den Aa.carot.comm. an: Carotissinusbelastung.

Während der Belastung war die Druckpipette ebenfalls abgeklemmt, um ein Einfließen des Blutes zu vermeiden.

5.) Meßgeräte

5.1. Thermistoren

Thermistoren sind temperaturempfindliche Widerstände, die bei Strömungsmessung verwendet werden (Felix, 1964). Wir haben Thermistoren zur Messung der Blutströmung in der V.femor. und den Aa.carot.comm. benutzt. Das Blut wurde über einen PVC-Schlauch in die gläserne Meßkammer mit der Thermistorensonde geleitet und floß dann durch einen abführenden Schlauch wieder in das Gefäß zurück. Die Thermistorensonde tauchte in den Blutstrom ein.

Je stärker die Blutströmung, desto stärker die Abkühlung der Sonden spitze und damit die Änderung des Thermistorenwiderstandes.

Der Widerstand wird mit der Gleichstrombrücke gemessen.

Während des Versuches wurden die Thermistoren mehrmals geeicht.

Die Messung der Luftströmung mit Thermistoren erfolgt nach dem gleichen Prinzip.

5.2. Druckköpfe

Zur Druckmessung benutzten wir Kristallmembranmanometer (Fa. Hansen), die mit dem piezoelektrischen Effekt arbeiten. Die seitens-
ständigen Ansätze, über die die Druckköpfe mit den Gefäßen verbun-
den waren, waren mit 0,9%iger NaCl-Lösung luftfrei gefüllt.

5.3. Volumeter (Felix, Remien und Hällfrisch 1971)

Gemessen wird die Luft, die bei einer Volumenänderung verdrängt
oder angesogen wird. Das Volumeter ist an die Überlaufkammer
(Abb. 1) mit einem Schlauch (0,5 mm Durchmesser) angeschlossen.
Durch die Luftbewegung wird der Kolben eines Pistonrecorders gehö-
ben oder gesenkt. Zwei Blenden am Kolbenstiel decken zwei Fotowid-
derstände entsprechend der Auslenkung des Kolbens von der Beleuch-
tung ab.

Die Blenden sind so angeordnet, daß die Bewegung des Kolbens den
einen Fotowiderstand zunehmend verdeckt, den anderen zunehmend
freigibt. Beide Fotowiderstände sind so geschaltet, daß sich gegen-
sinnige Widerstandsänderungen addieren. Die Meßwerte ändern sich
dadurch linear mit dem Volumen. Bei einem maximalen Volumen des
Pistonrecorders von 10 ml beträgt die Meßgenauigkeit 0,005 ml.

5.4. Gleichstrombrücken der Filbig KG, München wurden zur Widerstandsmessung benutzt.

5.5. Die Meßgrößen wurden fortlaufend mit dem Varioscript der Fa. Schwarzer, München, registriert.

6.) Pharmaka: Konzentrationen, Applikationsformen

Atropin lag als gebrauchsfertige Lösung vor, die übrigen Pharmaka als
Substanz. Sie wurden in 0,9% NaCl-Lösung gelöst. Alle Pharmaka wurden
bei Zimmertemperatur gegeben. Die Dosisangaben beziehen sich auf die
Salze der Pharmaka. Um Effekte des Lösungsmittels zu erkennen, wurde
Kochsalzlösung immer als Kontrolle in die verschiedenen Kreislaufab-
schnitte gegeben.

Serotonin - Kreatininsulfat (Merck) wurde infundiert und injiziert, um eine
mögliche Abhängigkeit von der Applikationsform zu erkennen. Serotonin

wurde venös, in die Aorta, in Aa.carot.comm. und in die A.femor. gegeben.

Zur Infusion verwendeten wir eine 0,02%ige Lösung und wenn in die A.fem. sehr kleine Dosen ($< 4 \mu\text{g/kg}$) infundiert wurden, eine 0,002%-Lösung. Zur Injektion verwendeten wir eine 0,004%ige Lösung.

Nicotin-bitartrat (Merck), 0,005%-Lösung wurde in Aorta und Aa.car. comm. injiziert.

Cyproheptadin - HCl (Sharp und Dohme) (0,05%) wurde venös infundiert.

Atropin-Sulfat (Delta-Pharma). Die 1 ml Ampullen enthielten 1 mg Atropin-sulfat, das venös injiziert wurde.

Pheniramin (Albert). Eine 0,5%ige Lösung wurde venös und in die A.fem. infundiert.

7.) Applikationsorte

Durch Gabe der Pharmaka in verschiedene Kreislaufabschnitte wurden Rezeptorenfelder lokalisiert.

Venöse Applikation. Intravenös wurde in die V.femor. oder V.brachialis appliziert.

Injektionen in die Aorta. Wir injizierten über einen Katheter, der vorher mit der Pharmakonlösung gefüllt wurde. Wenn wir im Verlauf eines Versuches mehrere Pharmaka in die Aorta injizierten, spülten wir den Katheter vor der Gabe des neuen Pharmakons zweimal mit 0,9% NaCl-Lösung aus. Dadurch wurden Kombinationseffekte vermieden.

Injektionen oder Infusionen in die Aa. carot. comm.

Bei Strömungsmessung lagen die Kanülen am abführenden Teil der Meßstrecke, d.h. nach dem Thermistor. Bei druckkonstanter Carotisperfusion lagen die Kanülen vor der Perfusionspumpe (siehe Abb. 3), so daß die Lösung erst die Pumpe durchlaufen mußte. Auf diese Weise trat die Wirkung verzögert ein (Umlaufverzögerung). Bei einigen Tieren lagen die Kanülen im abführenden Teil der Perfusionsstrecke, so daß die Lösung nicht erst die Pumpe durchlaufen mußte.

Infusion oder Injektion in die A. femor. Die Kanülen lagen vor (= herzwärts) der Perfusionspumpe, um bei der isotonen und isometrischen Anordnung Volumeneffekte durch die Infusion oder Injektion zu vermeiden.

8.) Auswertung

8.1. Druck

Die Drücke in Hohlvenen, rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel und die Luftströmung in der Trachea wurden nur qualitativ ausgewertet.

Quantitativ ausgewertet wurden Blutdruck, Herzfrequenz, Perfusionsdruck der A.fem., Druck in der V.femor., Änderungen des Ausflusses aus der V.femor. und das Volumen der Venen der Beine.

Der Einfluß des Pharmakons auf eine dieser Größen wird in den Tabellen als Differenz zwischen Ausgangswert und Endwert angegeben und zwar in Prozent des Ausgangswertes (Δ %) mit dem Standarderror (s_e). Venenvolumina werden in ml pro 100 g Gewebe angegeben.

8.2. Widerstand

Der Widerstand der A.femor. wurde nach dem Ohmschen Gesetz berechnet:

$$R = \frac{PP - P_{ven}}{I} \text{ mm Hg/ml/kg} \cdot \text{min}$$

PP = Perfusionsdruck der A.fem.

P_{ven} = Druck der V.femor.

I = konstante Strömung in der A.fem.

8.3. Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse verwendeten wir den einfachen und gepaarten t-Test.

Angewandt wurde der einfache t-Test, wenn die Nullhypothese für die Änderung einer Größe geprüft wurde. Als Grenzwahrscheinlichkeit (siehe Fuchs: Mathematik für Mediziner und Biologen, Seite 164) wurde $\alpha_g = 0,05$ festgelegt. Signifikanz war gegeben, wenn $p < 0,05$. Wir benützten den gepaarten t-Test, wenn die Nullhypothese für die Änderungen einer Größe bei verschiedenen Versuchsbedingungen (z. B. Blutdruckabfall vor und nach Vagotomie) geprüft wurde.

Als Grenzwahrscheinlichkeit wurde $\alpha_g = 0,05$ festgelegt. Signifikanz

war gegeben, wenn $2p < 0,05$, bzw. $p < 0,025$.

9.) Über die Messung von Gefäßreaktionen in vivo

9.1. Definition

Ein Pharmakon kann Venen und Arterien auf zwei Wegen beeinflussen. Die Gefäßwirkungen können reflektorisch über Nervenbahnen (neurogen) oder durch lokalen Angriff des Pharmakons an der Effektoreinheit (Gefäßmuskelzelle mit den an ihr endenden Nervenfasern) ausgelöst werden.

"Primäre" und "sekundäre" neurogene Reaktionen

Pharmaka können auf zweierlei Weise die Widerstands- und Kapazitätsgefäße neurogen beeinflussen:

Die neurogene Reaktion der Gefäße kann durch direkten Angriff des Pharmakons an einem Receptor ausgelöst werden. Wir sprechen dann von einer primär neurogenen Wirkung. Die neurogene Reaktion der Gefäße kann die Folge der Blutdruckwirkung oder Atmungswirkung sein. Wir sprechen dann von einer sekundär neurogenen Wirkung.

"Lokale" Reaktionen

Lokale Wirkungen entstehen durch Angriff des Pharmakons unmittelbar an der Effektoreinheit.

Bei venöser Infusion kann dieser Effekt nicht abgegrenzt werden, da der Zeitpunkt, zu dem die Substanz in das periphere Gefäßbett (hier Hinterextremität) gelangt, nicht exakt bestimmbar ist und neurogene Wirkungen sich überlagern können.

Das Pharmakon wird deshalb in den arteriellen Zufluß des untersuchten Kreislaufabschnittes infundiert, in einer Dosierung, die bei venöser Infusion keine Wirkung auf Kreislauf und Atmung hat. Wenn eine Gefäßreaktion wenige Sekunden nach Infusionsbeginn bzw. nach Verstreichen der Umlaufverzögerung über eine Perfusionspumpe (wenn vor der Pumpe infundiert wird) eintritt, handelt es sich um eine lokale Wirkung.

Diese Wirkung kann durch die infundierte Substanz selbst ("direkt") oder durch Freisetzung eines wirksamen Stoffes bewirkt sein ("indi-

rekt", z.B. indirekte Sympathomimetika).

9.2. Die Messung von Venenreaktionen in vivo

Die Interpretation von Venenreaktionen in vivo kann nicht über die Bestimmung von Veränderungen des Venentonus erfolgen, da dieser nur schwierig zu messen ist. Felix (1970) stellt für den Venentonus (VT) folgende Beziehung auf:

$$VT = \xi \cdot \frac{(P_{ven} - P_o)}{Vol_{ven}} \cdot L_{ven}$$

worin ξ = Materialfaktor (plastische und elastische Eigenschaften der Venenwand), P_{ven} = Venendruck, P_o = interstitieller Druck, L_{ven} = Länge der Venen, Vol_{ven} = Venenvolumen.

Bei Messungen an unversehrten Gefäßen und Gefäßgebieten läßt sich diese Formel nicht anwenden, da ξ , L_{ven} und P_o sich nicht oder nur mit großem Aufwand bestimmen lassen. Der verbleibende Quotient Venendruck/Venenvolumen stellt nicht mehr den Venentonus dar.

Mit dem Venendruck und dem Venenvolumen können jedoch Venenreaktionen gemessen werden (Felix, Remien und Hällfrisch 1971).

Eine Venendilatation ist zu erkennen,

- a) wenn bei konstantem Druck das Volumen zunimmt
(isotone Meßanordnung)
- b) wenn der Druck bei konstantem Volumen abnimmt
(isometrische Meßanordnung)
- c) wenn der Druck fällt und das Volumen ansteigt.

Bei beiden Meßanordnungen (isoton, isometrisch) können Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Gefäßbett und Interstitium Venenreaktionen vortäuschen: Wenn z.B. mehr Flüssigkeit aus der Endstrombahn in das Gewebe übertritt als zurückdifundiert, nimmt das Venenvolumen ab.

Die isometrische Meßanordnung zeigt dann eine Abnahme des Venendruckes, die isotone Meßanordnung eine Abnahme des Ausflusses aus der Vene. Beide Befunde werden dann irrtümlich als Venendilatation interpretiert.

Echte Venenreaktionen können demnach nur bewiesen werden, wenn eine der beiden Meßanordnungen mit der Bestimmung des Venenvolumens verbunden wird.

III. Ergebnisse

1. Wirkungen des Serotonins

1.1. Applikation in die A.femoralis

Serotonin ($0,8 - 13,1 \mu\text{g/kg}$) wurde acht Tieren in die A.fem. entweder innerhalb von 1 - 3 min infundiert oder injiziert. Serotonin verengte bei fünf Tieren die Widerstandsgefäße und erweiterte sie bei drei Tieren. Die Effekte klangen nach Infusionsende rasch ab. Bei der Dilatation hatte der Widerstand im Mittel um $23,3 \pm 3,8\%$ abgenommen, bei der Konstriktion um $19,6 \pm 3,5\%$ zugenommen. Das einzelne Tier reagiert bei wiederholter Applikation stets in der gleichen Weise, d.h. entweder mit einer Dilatation oder einer Konstriktion.

Die Qualität der Wirkung hing nicht von der Geschwindigkeit der Verabreichung ab. Diese beeinflusste nur die Stärke der Wirkung. Die gleiche Dosis wirkte injiziert stärker und kürzer als infundiert. Die Qualität der Wirkung stand dagegen in einem Zusammenhang mit dem Ausgangswiderstand. Bei konstringierender Wirkung lag der Ausgangswiderstand ($97,8 \pm 8,7 \text{ mm Hg/ml/kg min}$) niedriger ($2p < 0,05$) als bei dilatierender Wirkung ($145,4 \pm 19,2 \text{ mm Hg/ml/kg min}$).

Zur Kontrolle applizierte isotone Kochsalzlösung wirkte bei allen Tieren schwach dilatierend, so daß die Serotoninwirkung von diesem Effekt (Verdünnungseffekt, Felix 1964) überlagert war. Bei der Dilatation war die eigentliche Wirkung des Serotonins etwa 30% schwächer und bei der Konstriktion etwa 20% stärker. Unabhängig von der Wirkung auf die Widerstandsgefäße verengte Serotonin bei allen Tieren die Venen. Der Effekt war sehr schwach. Bei isometrischer Anordnung stieg der Venendruck im Mittel um $0,45 \text{ mm Hg}$ (ca. 6%) von einem mittleren von $7,5 \text{ mm Hg}$ an.

1.2. Intravenöse Applikation

Serotonin wurde 20 Tieren infundiert ($12 - 39 \mu\text{g/kg min}$; Dosis $19-92 \mu\text{g/kg}$ bei 1-3 minütiger Infusion, bzw. $190-450 \mu\text{g}$ bei 5-10 minütiger Infusion) und 10 Tieren injiziert ($12-20 \mu\text{g/kg}$). Die Applikation von isotoner Kochsalzlösung zur Kontrolle löste keine Wirkung aus.

1.2.1. Zentrale Größen

Serotonin senkte bei allen Tieren Blutdruck und Herzfrequenz. Gleichsinnig und gleichzeitig mit dem Blutdruck änderte sich der Druck im rechten Ventrikel.

Die Drucke im rechten Vorhof und in den Hohlvenen verhielten sich dagegen uneinheitlich: Sie stiegen, fielen oder blieben unbeeinflusst. Die Wirkungen setzten 3 - 5 sec nach Beginn der Applikation ein und endeten 1 - 2 min nach deren Ende.

In Tabelle 1 sind die maximalen Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Perfusionsdruck der A.fem. und Druck in der V.femor. nach der Injektion von 12 - 20 $\mu\text{g/kg}$ angegeben.

	$\bar{x} \pm s_e$	p	n	Ausgangswert
Δ Blutdruck	$-34,1 \pm 3,7\%$	$<0,001$	25	112 mm Hg
Δ Herzfrequenz	$-46,8 \pm 6,3\%$	$<0,001$	25	213 Pulse/min
$\Delta P_{\text{perf.}}$ A.fem.	$-21,4 \pm 3,5\%$	$<0,001$	20	155 mm Hg
ΔP V.fem.	$-7,8 \pm 2,2\%$	$<0,005$	20	8,9 mm Hg

Tabelle 1 - Serotonin, i.v.-Injektion

Die Atmung wurde bei Infusion wenig beeinflusst. Die Luftströmung in der Trachea stieg ca. 80 sec nach Infusionsbeginn leicht an. Bei der Injektion von Serotonin änderte sich die Atmung nicht oder nahm ab.

1.2.2. Extremitätengefäße

a) Widerstandsgefäße

Bei langsamer Anflutung verengte Serotonin die Widerstandsgefäße. Der Effekt setzte nach 1 - 2 min ein. Bei starker Anflutung (hohe Infusionsstärke, bzw. Injektion) wirkte Serotonin biphasisch. Der Konstriktion ging eine Dilatation voraus, die gleichzeitig mit Blutdruck- und Herzfrequenzabfall begann. Da die Flußzeit über die Perfusionspumpe 40 - 75 Sekunden dauerte, die Dilatation aber schon nach wenigen Sekunden begann, konnte sie nur neurogen verursacht worden sein.

In Tabelle 1 ist der maximale Mittelwert der neurogenen Dila-

tation (Abnahme des Perfusionsdruckes der A.fem.) nach der Injektion von Serotonin angegeben.

b) Venen

Serotonin dilatierte in allen Versuchen die Venen. Der Effekt wurde neurogen vermittelt; denn er begann bevor das Serotonin in die Extremität gelangt war. Die Flußzeit über die Perfusionspumpe betrug 40 - 75 Sekunden, die dilatierende Wirkung setzte dagegen bereits nach 5 - 20 sec ein, d.h. etwa gleichzeitig mit dem Blutdruckabfall. Die neurogene Natur des Effektes ging auch daraus hervor, daß intraarteriell verabreichtes Serotonin die Venen nicht beeinflusste oder gering verengte.

Bei der i.v.-Infusion des Serotonins (20 - 39 $\mu\text{g/kg min}$; Dosis 25 - 92 $\mu\text{g/kg}$) bei 9 Tieren, deren Extremitätenvenen unter isometrischen Bedingungen standen, fiel der Venendruck wesentlich stärker ab als bei der venösen Injektion. Die maximale Änderung des Venendruckes betrug $-34,8 \pm 3,6\%$ des Ausgangswertes (7,6 mm Hg); $p < 0,001$; $n = 35$.

Abbildung 4 zeigt die Originalregistrierung eines solchen Versuches. Die Venendilatation beginnt etwa gleichzeitig mit dem Blutdruckabfall und der Abnahme des Perfusionsdruckes, erreicht aber ihr Maximum später als die Wirkungen an Blutdruck und Perfusionsdruck.

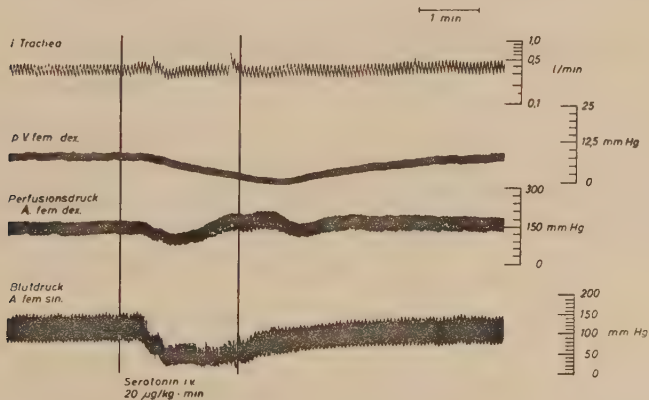


Abb. 4: Wirkung i.v. infundierten Serotonins.
"Isometrische Anordnung"

Bei den Versuchen, bei denen die Venen unter isotonen Bedingungen standen, nahm das Venenvolumen durch die Dilatation zu. Dies zeigte sich entweder an einer Abnahme des Volumens in der Überlaufkammer oder daran, daß sich mit der Manschette mehr Blut aus den Venen auspressen ließ.

Bei 7 Infusionen ($12 - 39 \mu\text{g/kg min}$, Dosis $19 - 92 \mu\text{g/kg}$) von Serotonin an 5 Tieren nahm das Volumen in der Überlaufkammer um $0,10 \pm 0,002 \text{ ml}$ ab. Das entspricht etwa 25% des Ausgangswertes von im Mittel $0,40 \text{ ml venöses Volumen/100g Gewebe}$ (Venendruck $6,7 - 10,0 \text{ mm Hg}$).

An 6 Tieren wurde das Volumen der unter isotonen Bedingungen stehenden Extremitätenvenen bei verschiedenen Venendrucken vor und während einer 5-10 minütigen Serotonininfusion gemessen.

Die daraus gewonnenen Druck-Volumenbeziehungen sind in Abb. 5 dargestellt. Bei niedrigen Venendrucken (bis 5 mm Hg) und bei hohen (über 12 mm Hg) hatte Serotonin das Venenvolumen nicht signifikant gegenüber den Kontrollen erhöht. Der dilatierende Effekt war dagegen deutlich bei Venendruck von $7 - 11 \text{ mm Hg}$.

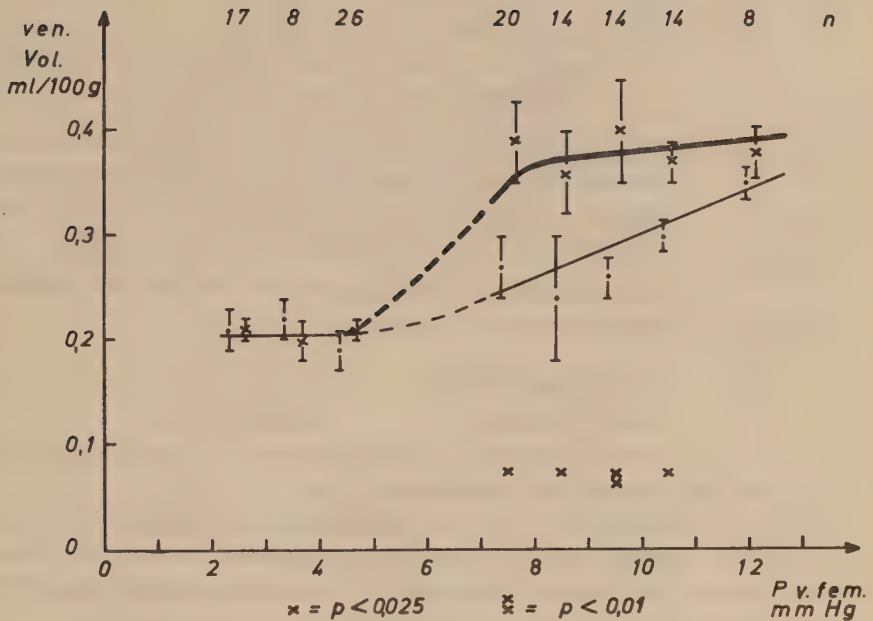


Abb. 5: Venöses Volumen der Extremität vor (·) und während der i.v.-Infusion von Serotonin (x).

Eingezeichnet sind Mittelwerte und Standarderror.

1.3. Injektion in die Aorta

Die Wirkungen des Serotonins unterschieden sich bei der Injektion in die Aorta ascendens und in den Aortenbogen. In beide Gebiete wurden 12 - 20 $\mu\text{g/kg}$ gegeben. Die Injektion isotoner Kochsalzlösung löste keine Wirkungen aus.

1.3.1. Aorta ascendens (3 Tiere)

Zentrale Größen

Wenn Serotonin wenige Millimeter oberhalb der Aortenklappe injiziert wurde, senkte es den Blutdruck (-33%) und die Herzfrequenz (-41%) nach etwa 3 sec. Die Luftströmung in der Trachea fiel

leicht ab.

Extremitätengefäße

Gleichzeitig mit dem Blutdruckabfall begann eine Dilatation der Widerstandsgefäße, die 20 - 40 sec anhielt.

Die Dilatation mußte neurogen sein, da sie schon nach etwa 3 sec einsetzte und die Flußzeit über die Perfusionspumpe der A.fem. aber 40 - 75 sec andauerte. Der Druck in der V.fem. sank parallel mit den anderen Veränderungen leicht ab (- 5%).

Die Wirkungen waren ungefähr 60 sec nach der Injektion beendet.

1.3.2. Aortenbogen (6 Tiere)

Zentrale Größen

Etwa 3 sec nach der Injektion stiegen Blutdruck und Herzfrequenz ungefähr 10 sec lang an.

Blutdruck und Herzfrequenz kehrten dann innerhalb 10 - 40 sec wieder auf ihre Ausgangswerte zurück. Die Herzfrequenz änderte sich dann nicht mehr, während der Blutdruck einige Male bis zu 15% unter den Ausgangswert abfiel und diesen erst 80 sec nach der Injektion wieder erreichte.

Die Atmung änderte sich während dieser Vorgänge nicht. In Tabelle 2 sind die maximalen Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Perfusionsdruck der A.fem. angegeben.

	$\bar{x} \pm s_e$	p	n	Ausgangswert
Δ Blutdruck	$+20,4 \pm 3,3\%$	$< 0,001$	20	100 mm Hg
Δ Herzfrequenz	$+9,5 \pm 2,8\%$	$< 0,01$	20	195 Pulse/min
$\Delta P_{\text{Perf. A.fem.}}$	$-10,0 \pm 2,4\%$	$< 0,005$	15	145 mm Hg

Tab. 2 Serotonin-Injektion in den Aortenbogen

Extremitätengefäße

Erst nachdem der Blutdruck maximal angestiegen war, setzte eine Dilatation der Widerstandsgefäße ein. Der Perfusionsdruck in der A.fem. sank umso stärker, je stärker der Blutdruck vorher angestiegen war. Unge-

fähr 60 sec nach der Injektion war der Perfusionsdruck wieder auf seinen Ausgangswert zurückgekehrt. Der Druck in der V. femor. veränderte sich nicht.

1.4. Applikation in die Aa. car. communes

Serotonin löste bei Injektion oder Infusion in die Aa. car. comm. erst dann Wirkungen aus, wenn Dosierungen wie bei der venösen Applikation verwendet wurden.

Die Infusionen dauerten 1 - 3 min (12 - 39 $\mu\text{g/kg min}$, Dosis 19 - 92 $\mu\text{g/kg}$, 5 Tiere). Bei der Injektion wurden 12 - 20 $\mu\text{g/kg}$ gegeben (10 Tiere).

Die Applikation isotoner Kochsalzlösung zur Kontrolle löste keine Wirkungen aus.

1.4.1. Zentrale Größen

Serotonin senkte bei allen Tieren Blutdruck und Herzfrequenz. Die Luftströmung in der Trachea änderte sich nicht oder fiel ab. Bei rascher Anflutung (bzw. hohe Infusionstärke) ließ sich immer eine sehr starke Atmungshemmung auslösen, die oft zu einer Apnoe von 10 - 20 sec Dauer führte. Bei Injektion setzten die Wirkungen bereits 2 - 4 sec nach Beginn der Applikation ein, bei Infusion nach 5 - 10 sec. Die Wirkungen endeten 60 - 90 sec nach Ende der Applikation. In Tab. 3 sind die maximalen Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Perfusionsdruck der A. fem. und Druck in der V.femor. nach der Injektion von 12 - 20 $\mu\text{g/kg}$ angegeben.

	$\bar{x} \pm s_e$	p	n	Ausgangswert
Δ Blutdruck	- 34,1 $\pm$ 3,7%	< 0,001	22	113 mm Hg
Δ Herzfrequenz	- 32,0 $\pm$ 3,1%	< 0,001	22	211 Pulse/min
$\Delta P_{\text{Perf. A.fem.}}$	- 20,3 $\pm$ 4,0%	< 0,001	22	139 mm Hg
$\Delta P_{\text{V.fem.}}$	- 5,6 $\pm$ 2,3%	< 0,01	22	8,5 mm Hg

Tabelle 3 Serotonin-Injektion in die Aa. car. comm.

1.4.2. Extremitätengefäße

a) Widerstandsgefäße

Bei langsamer Anflutung verengte Serotonin die Widerstandsge-

fäße. Der Effekt setzte etwa gleichzeitig mit dem Blutdruckabfall ein. Bei rascher Anflutung (hohe Infusionsstärke bzw. Injektion) dagegen löste Serotonin eine Dilatation aus. Die Dilatation begann gleichzeitig mit Blutdruck- und Herzfrequenzabfall. Da die Flußzeit über die Perfusionspumpe 40 - 75 sec dauerte, die Konstriktion oder Dilatation aber schon nach wenigen Sekunden begann, konnte sie nur neurogen verursacht sein.

In Tabelle 3 ist der maximale Mittelwert der neurogenen Dilatation (Abnahme des Perfusionsdruckes der A. fem.) nach der Injektion von Serotonin angegeben.

b) Venen

Der Druck in der Vena femor. (isometrische Bedingung) fiel bei allen Tieren ab. Dieser Effekt wurde neurogen vermittelt, da er etwa gleichzeitig mit dem Blutdruckabfall nach einigen Sekunden begann. Das Serotonin konnte aber erst nach 40 - 75 sec in die Extremität gelangen, d.h. nach Ende der Flußzeit über die Perfusionspumpe der A. fem. .Die Senkung des Venendruckes war bei der Infusion mit 9,1% etwas stärker als bei der Injektion (5,6%).

Bei venöser Infusion dagegen hatte Serotonin in der gleichen Dosis den Venendruck viel stärker gesenkt (-34,8%; $2 p < 0,005$).

2. Die Beeinflussung der neurogenen Wirkungen des Serotonins

2.1. Vagotomie

Nach Vagotomie besaßen die Tiere einen höheren Blutdruck. Die Herzfrequenz war bei den Tieren angestiegen, bei denen sie vor Vagotomie relativ niedrig war.

Die Atmung verlangsamte und vertiefte sich.

Der arterielle periphere Widerstand stieg ebenfalls an: Bei nach wie vor gleicher strömungskonstanter Perfusion war der Perfusionsdruck der A. femor. nach Vagotomie höher.

Auch der Venentonus nahm zu, da der Druck in der A. fem. (isometrische Messung) nach Vagotomie höher war.

2.1.1. Venöse Applikation (5 Tiere)

Der Blutdruckabfall betrug nur noch 15% gegenüber 34% vor Vagotomie ($2p < 0,005$). Außerdem setzte diese Wirkung erst 25 - 35 sec nach Beginn der Applikation ein, während vor Vagotomie dieser Effekt bereits 3 - 5 sec später begonnen hatte.

Die Herzfrequenz wurde von Serotonin nicht mehr gesenkt. Auch wurde keine Atmungsänderung mehr ausgelöst.

Serotonin löste keine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße mehr aus. Der Perfusionsdruck der A. fem. fiel erst nach etwa 50 - 80 sec gering ab.

Der Druck in der V. femor. fiel mit dem Blutdruck nach 25 - 35 sec gering ab (-6%). Vor Vagotomie war der Venendruck bei Infusion wesentlich stärker abgefallen (-35%; $2p < 0,005$). Wenn Serotonin injiziert worden war, war der Unterschied nicht deutlich, da der Venendruck vor Vagotomie bereits nur wenig abgefallen war (-7%; $2p > 0,5$).

Die Wirkungen des Serotonins endeten 1 - 2 min nach Ende der Applikation.

2.1.2. Injektion in die Aorta

a) Injektion in die Aorta ascendens (3 Tiere)

Der Blutdruckabfall betrug nur noch 10% und war damit wesentlich geringer als vor Vagotomie. Außerdem trat die Wirkung erst nach 20 - 30 sec auf, während sie vor Vagotomie bereits nach 4 sec eingesetzt hatte.

Serotonin löste keine Bradykardie mehr aus, auch die Luftströmung in der Trachea änderte sich nicht. Serotonin rief keine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße mehr hervor.

Der Druck in der V. fem. fiel nach 20 - 30 sec gering ab (-3%). Vor Vagotomie war der Venendruck auch nur leicht abgefallen, so daß der Unterschied nicht signifikant war ($2p > 0,5$; $n = 12$).

b) Aortenbogen (5 Tiere)

Der Blutdruckanstieg blieb aus. Ein geringer Blutdruckabfall (-10%) setzte 20 - 30 sec nach der Injektion ein und hielt ungefähr 40 sec an.

Die Herzfrequenz, die vor Vagotomie angestiegen war, veränderte sich nicht mehr. Die Atmung blieb unbeeinflusst.

Serotonin löste keine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße mehr aus. Der Druck in der V.fem. änderte sich nicht.

2.1.3. Applikation in die Aa. car. communes (5 Tiere)

Der Blutdruckabfall war etwa 17% stärker. Er setzte zwar wie vor der Vagotomie 2 - 10 sec nach Beginn der Applikation ein, sank aber langsamer ab und stieg auch langsamer wieder an, so daß erst 90 - 180 sec nach Ende der Applikation der Ausgangswert wieder erreicht war.

Serotonin beeinflusste die Herzfrequenz nicht mehr, die Atmungshemmung löste es jedoch unverändert stark aus.

Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße war um 30% stärker als vor Vagotomie ($2 p < 0,005$; $n = 12$). Die Dilatation verlief etwa parallel mit dem Blutdruckabfall.

Der Druck in der V.fem. fiel gleichzeitig mit dem Blutdruck und Perfusionsdruck um 7% ab.

Vor Vagotomie war der Venendruck um 5,6% abgefallen. Der Unterschied war nicht signifikant.

2.2. Der Einfluß des Cyproheptadins

Cyproheptadin ist ein Serotoninantagonist. Außerdem besitzt es antihistaminerge und atropinartige Wirkungen. Wir verwendeten das Cyproheptadin wegen dieser drei Wirkungen. Zunächst ging es darum festzustellen, ob und welche neurogenen Serotonineffekte von Cyproheptadin gehemmt wurden.

Ließ sich ein Einfluß des Cyproheptadins auf die Wirkungen des Serotons nachweisen, so konnte gezielt untersucht werden, welche seiner Wirkungskomponenten dafür verantwortlich war.

Nachdem Serotonin zur Kontrolle appliziert worden war, wurde Cyproheptadin 6 Tieren 20 - 50 min lang venös infundiert (0,1 - 0,16 mg/kg min, Dosis 2,0 - 7,5 mg/kg). Cyproheptadin erhöhte den Blutdruck und die Herzfrequenz (im Mittel um je 10%).

Der Perfusionsdruck der A.femor. sank um 5-13%. 3 - 4 min nach Be-

ginn der Infusion änderten sich Blutdruck, Herzfrequenz und Perfusionsdruck der A.fem. nicht mehr.

An den Venen des Beines stellte sich dagegen auch nach längerer Zeit kein neues Gleichgewicht ein. Venendruck (isometrische Bedingungen) oder das Volumen der Überlaufkammer (isotone Bedingungen) veränderten sich während der Cyproheptadin-Infusion auch spontan, so daß ein Einfluß des Cyproheptadins auf die Venenwirkung des Serotonins nicht bestimmt werden konnte.

Es wurden deshalb nur Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung und Perfusionsdruck der A.fem. ausgewertet.

Da diese Größen sich bei Injektion von Serotonin am deutlichsten verändert hatten, wurde Serotonin in allen weiteren Versuchen nur noch injiziert.

Serotonin wurde intravenös, in den Aortenbogen und in die Aa.car. communes injiziert. Injektionen in die Aorta ascendens wurden nicht mehr durchgeführt, da sich die Wirkungen nicht von denen bei i.v.-Injektion unterschieden (siehe Kapitel 1.2, 1.3, 2.1. der Ergebnisse).

2.2.1. i.v.-Injektion von Serotonin (6 Tiere)

Der Blutdruck fiel schwächer und langsamer ab. Nach hohen Dosen Cyproheptadin war der Blutdruckabfall vollständig aufgehoben. Die Herzfrequenz änderte sich fast nicht mehr. Serotonin hatte in den 5 Tieren bereits bei den Kontrollinjektionen keine oder nur geringe Atmungshemmung ausgelöst. Diese Wirkung war während der Cyproheptadin-Infusion unverändert. Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße war immer deutlich abgeschwächt, nach höheren Dosen Cyproheptadin sogar völlig aufgehoben. Die Wirkungen traten wie bei den Kontrollen 3 - 5 sec nach der Injektion auf, endeten aber bereits nach 40 - 60 sec.

In Tabelle 4 sind die maximalen Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Perfusionsdruck der A.fem. angegeben, die Serotonin vor und während der Cyproheptadin-Infusion ausgelöst hatte.

	$\bar{x} \pm s_e$	2p	2n	Ausgangswert
Δ Blutdruck vor Cyproheptadin	$-31,6 \pm 3,6\%$	$<0,001$	16	115 mm Hg
während	$-11,2 \pm 1,8\%$			120 mm Hg
Δ Herzfrequenz vor Cyproheptadin	$-44,3 \pm 6,1\%$	$<0,001$	16	195 Pulse/min
während	$-2,3 \pm 0,9\%$			204 Pulse/min
$\Delta P_{\text{Perf. A.fem.}}$ vor Cyproheptadin	$-24,3 \pm 4,2\%$	$<0,01$	16	156 mm Hg
während	$-10,7 \pm 2,5\%$			142 mm Hg

Tabelle 4 - Serotonin, i.v.-Injektion

Abbildung 6 zeigt die Originalregistrierung eines Versuches.

2.2.2. Injektion von Serotonin in den Aortenbogen (3 Tiere)

Der Blutdruck- und der Herzfrequenzanstieg waren unverändert und traten wie zuvor 3 sec nach der Injektion auf. Eine Atmungswirkung des Serotonins war auch jetzt nicht auszulösen.

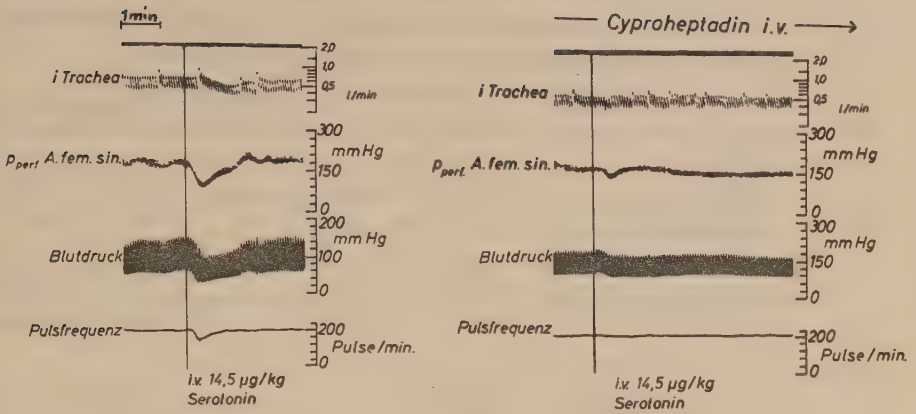


Abb. 6 Einfluß von Cyproheptadin auf eine venöse Serotonininjektion
links: Serotoninwirkung vor der Cyproheptadin-Infusion
rechts: Serotoninwirkung nach 10-minütiger Cyproheptadin-Infusion
(0,1 mg/kg min, Dosis 1 mg/kg).

Die Dilatation, die ungefähr 10 sec nach Beginn des Blutdruckanstieges einsetzte, war deutlich verringert nur bei einem Tier, bei dem Serotonin vorher eine starke Dilatation bewirkt hatte. Bei diesem Tier war der Blutdruckanstieg (+ 40%, Ausgangswert 115 mm Hg) sehr stark gewesen. Bei den beiden anderen Tieren schien die vorher bereits schwache Dilatation noch geringer zu sein.

2.2.3. Serotonin-Injektion in die Aa. carot. comm. (6 Tiere)

Der Blutdruck fiel schwächer und langsamer. Nach hohen Dosen Cyproheptadin war der Blutdruckabfall vollständig aufgehoben. Die Herzfrequenz sank kaum mehr ab. Bei 3 Tieren war die Atmungshemmung um die Hälfte schwächer. Bei diesen Tieren war die Cyproheptadindosis größer als bei denen, die mit einer unverändert starken Atmungshemmung reagierten. Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße war immer deutlich abgeschwächt, nach hohen Dosen Cyproheptadin sogar völlig aufgehoben. Die Wirkungen begannen wie bei den Kontrollen 2 - 4 sec nach der Injektion.

In Tabelle 5 sind die maximalen Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Perfusionsdruck der A.femor. angegeben, die Serotonin vor und während der Cyproheptadin-Infusion ausgelöst hatte.

	$\bar{x} \pm s_e$	2p	2n	Ausgangswert
Δ Blutdruck				
vor	$-33,3 \pm 3,2\%$	$<0,01$	14	112 mm Hg
Cyproheptadin während	$-18,7 \pm 3,2\%$			103 mm Hg
Δ Herzfrequenz				
vor	$-32,0 \pm 3,1\%$	$<0,001$	14	195 Pulse/min
Cyproheptadin während	$-5,3 \pm 1,9\%$			200 Pulse/min
$\Delta P_{\text{Perf. A.fem.}}$				
vor	$-25,6 \pm 7,0\%$	$<0,01$	12	136 mm Hg
Cyproheptadin während	$-6,6 \pm 3,3\%$			118 mm Hg

Tabelle 5 - Serotonin-Injektion in die Aa. car. communes

2.3. Einfluß des Atropins

Cyproheptadin hatte die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße deutlich abgeschwächt, die Serotonin bei i.v.-Injektion und bei Injektion in die Aa. carot.comm. auslöste.

Um zu bestimmen, welche Wirkungskomponente des Cyproheptadins (serotoninantagonistische, antihistaminerge oder atropinartige) für diesen Effekt verantwortlich war, haben wir zunächst den Einfluß des Atropins auf die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße untersucht. Serotonin wurde intravenös und in die Aa. car.comm. zur Kontrolle injiziert. Anschließend gaben wir 0,4 - 0,6 mg/kg Atropin i.v..

Atropin senkte vorübergehend Blutdruck und Perfusionsdruck der A.fem.. Die Herzfrequenz stieg ungefähr 10% an, und blieb auf diesem höheren Wert. Nach 3 - 4 min waren Blutdruck und Perfusionsdruck der A.fem. wieder auf ihren Ausgangswert zurückgekehrt und änderten sich nicht mehr spontan.

Die Tiere, denen wir Serotonin in die Aa. car.comm. injizierten, waren zum Teil von Anfang an vagotomiert, so daß neurogene Gefäßreaktionen über vagale Afferenzen ausgeschaltet waren. Bei den vagotomierten Tieren stieg nach Atropingabe die Herzfrequenz nicht an.

2.3.1. i.v.-Injektion von Serotonin (5 Tiere)

Der Blutdruck fiel nicht mehr so stark ab. Die Herzfrequenz änderte sich nicht mehr bei 2 Tieren, bei 3 Tieren stieg sie sogar etwa 5 sec nach Beginn des Blutdruckabfalles um 10% an. Serotonin hatte bei 4 Tieren eine starke Atmungshemmung von etwa 10 sec Dauer ausgelöst, die auch nach der Gabe von Atropin unvermindert stark war. Bei dem fünften Tier blieb die Atmung vor und nach Atropin unbeeinflusst. Die neurogene Dilatation oder Widerstandsgefäße war unvermindert stark. Die Wirkungen des Serotonins setzten auch nach der Gabe von Atropin 3-5 sec nach Injektion ein und endeten nach etwa 40 - 50 sec.

In Tabelle 6 sind die maximalen Änderungen von Blutdruck und Perfusionsdruck der A.fem. angegeben, die Serotonin vor und nach der Injektion von Atropin ausgelöst hatte.

	$\bar{x} \pm s_e$	2p	2n	Ausgangswert
Δ Blutdruck vor Atropin nach	$-49,0 \pm 5,7 \%$ $-31,5 \pm 3,8 \%$	$<0,01$	20	113 mm Hg 111 mm Hg
Δ P _{perf.} A.fem. vor Atropin nach	$-22,9 \pm 4,1 \%$ $-20,3 \pm 3,4 \%$	$>0,5$	20	129 mm Hg 133 mm Hg

Tabelle 6 - Serotonin,i.v.-Injektion

2.3.2. Serotonin-Injektion in die Aa. car. comm. (5 Tiere)

Der Blutdruckabfall war fast unverändert stark. Bei Tieren, die von Anfang an vagotomiert waren, hatte Serotonin schon vor der Gabe von Atropin die Herzfrequenz nicht mehr verlangsamt. An den nicht vagotomierten Tieren hob Atropin die herzfrequenzsenkende Wirkung des Serotonins auf. Serotonin führte auch nach der Atropinisierung zu einer unverändert starken Atmungshemmung von etwa 15 sec Dauer. Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße wurde nicht beeinflusst. Die Wirkungen des Serotonins begannen immer 3 - 5 sec nach der Injektion und endeten nach 60 sec. In Tabelle 7 sind die maximalen Änderungen von Blutdruck und Perfusionsdruck der A. fem. angegeben, die Serotonin vor und nach der Gabe von Atropin ausgelöst hatte.

	$\bar{x} \pm s_e$	2p	2n	Ausgangswert
Δ Blutdruck				
vor	$-42,3 \pm 3,5\%$	$> 0,5$	20	119 mm Hg
Atropin				
nach	$-38,9 \pm 3,2\%$			116 mm Hg
Δ P _{perf.} A. fem.				
vor	$-20,3 \pm 3,0\%$	$> 0,5$	20	158 mm Hg
Atropin				
nach	$-19,8 \pm 2,7\%$			167 mm Hg

Tabelle 7 - Serotonin-Injektion in die Aa. car. communes
(Tiere vagotomiert)

2.4. Der Einfluß des Pheniramins

Cyproheptadin hatte die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße vermindert, die Serotonin bei i.v.- und i.a. car.-Injektion auslöst. Dies beruhte nicht auf der atropinartigen Wirkungskomponente.

Es mußte nun geklärt werden, ob Cyproheptadin die neurogene Dilatation über einen Serotoninantagonismus oder durch seine antihistaminerge Eigenschaft blockiert. Es wurde deshalb der Einfluß des Antihistaminikums Pheniramin auf die neurogene Vasodilatation untersucht.

Vorversuche (bei 2 Tieren):

Pheniramin wurde i.v. infundiert (0,4 - 0,6 mg/kg min, Dosis 2,0 - 3,0 mg/kg).

Während der Pheniraminapplikation löste Serotonin bei i.v.- und i.a.

car.-Injektion eine geringere neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße aus. Der Blutdruckabfall war etwas geringer. Die übrigen Wirkungen des Serotonins wie Bradycardie, Atmungshemmung wurden nicht beeinflusst.

In weiteren Versuchen wurde dann untersucht, ob Pheniramin die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße durch einen Angriff in der Peripherie hemmt.

Der Kreislauf zweier Tiere wurde gekreuzt.

Das rechte Bein des Empfängertieres (A.fem.dextra) wurde von einem Spendertier, das linke Bein (A.fem.sinistra) wurde mit dem eigenen Blut des Empfängertieres perfundiert.

Pheniramin wurde nur in die A.fem.dextra infundiert (0,2 - 0,4 mg/kg min, Dosis 0,4 - 0,8 mg/kg) und konnte damit nur in diesem Stromgebiet hemmend auf die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße wirken, nicht dagegen im Stromgebiet der A.fem.sinistra. Die Tiere, denen Serotonin in die Aa.car.comm. injiziert wurde, waren von Anfang an vagotomiert, um neurogene vagale Gefäßreaktionen auszuschalten.

2.4.1. i.v.-Injektion von Serotonin (5 (Tiere))

Blutdruckabfall, Bradycardie und Atmungshemmung wurden von Serotonin in gleicher Stärke ausgelöst. Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße war im Stromgebiet der A.fem.dextra immer deutlich vermindert (nach hohen Dosen von Pheniramin sogar völlig aufgehoben), nicht dagegen in dem der A.fem.sinistra, wie Tab. 8 zeigt.

	vor Pheniramin		nach Pheniramin	2p	2n
$\Delta P_{\text{perf. A.fem.dext.}}$	$-19,9 \pm 3,7\%$		$-4,7 \pm 2,0\%$	$< 0,005$	20
Ausgangswert	178 mm Hg		167 mm Hg		
$\Delta P_{\text{perf. A.fem.sin.}}$	$-17,5 \pm 3,6\%$		$-16,6 \pm 3,3\%$	$> 0,5$	20
Ausgangswert	139 mm Hg		144 mm Hg		

Tabelle 8 - Serotonin, i.v.-Injektion

2.4.2. Serotonin-Injektion in die Aa. car.comm. (5 Tiere)

Blutdruckabfall und Atmungshemmung waren unverändert. Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße war im Stromgebiet der A.fem.dex-

tra immer deutlich vermindert (nach hohen Dosen von Pheniramin sogar vollständig aufgehoben), nicht dagegen in dem der A.fem.sinistra, wie Tab. 9 zeigt.

	vor Pheniramin	nach Pheniramin	2p	2n
$\Delta P_{\text{perf. A.fem.dex.}}$	$-18,1 \pm 3,6\%$	$-4,4 \pm 1,8\%$	$< 0,005$	20
Ausgangswert	178 mm Hg	186 mm Hg		
$\Delta P_{\text{perf. A.fem.sin.}}$	$-17,2 \pm 3,5\%$	$-16,5 \pm 3,4\%$	$> 0,05$	20
Ausgangswert	173 mm Hg	188 mm Hg		

Tabelle 9 - Serotonin, i.a.car.-Injektion

3. Neurogene Wirkungen des Nicotins

Nicotin wurde in den Aortenbogen und in die Aa. carot.communes injiziert, um sein Wirkungsmuster mit dem des Serotonins vergleichen zu können.

3.1. Injektion in den Aortenbogen (10 Tiere)

Nicotin wurde in Dosen von 18,5 - 25,0 $\mu\text{g/kg}$ injiziert.

Zentrale Größen

Etwa 3 sec nach der Injektion stiegen Blutdruck und Herzfrequenz an. Die Luftströmung in der Trachea nahm zu. 20 - 30 sec nach der Injektion setzte eine zweite Reaktionsphase ein. Blutdruck und Herzfrequenz fielen stark ab. Die Luftströmung in der Trachea, die in dieser Zeit schon wieder abgefallen war, stieg nochmals an.

Extremitätengefäße

3 sec nach Injektion stieg der Perfusionsdruck in der A.femor.an. Nach 20 - 30 sec zeigte sich nochmals eine Konstriktion. Der Perfusionsdruck, der inzwischen wieder abgesunken war, stieg ein zweites Mal an.

Gleichzeitig mit den übrigen Veränderungen nahm der Druck in der V.fem. zu und fiel nach 20 - 30 sec in der zweiten Reaktionsphase wieder ab.

Die Wirkungen des Nicotins auf die Extremitätengefäße waren neurogen, da sie vor Ende der Flußzeit über die Perfusionspumpe der A.fem. auf-

traten (40 - 75 sec). Etwa 1 - 3 min nach der Injektion waren die Wirkungen des Nicotins beendet.

In Tabelle 10 sind die maximalen Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Perfusionsdruck der A. fem. und des Druckes in der V. fem. angegeben, die Nicotin in der ersten Reaktionsphase (d.h. 3 sec nach der Injektion) auslöste.

	$\bar{x} \pm s_e$	p	n	Ausgangswert
Δ Blutdruck	$+45,0 \pm 7,4\%$	$<0,001$	20	95 mm Hg
Δ Herzfrequenz	$+12,3 \pm 3,4\%$	$<0,005$	20	200 Pulse/min
$\Delta P_{\text{perf. A.fem.}}$	$+17,7 \pm 4,1\%$	$<0,001$	20	129 mm Hg
$\Delta P_{\text{vena fem.}}$	$+10,5 \pm 2,5\%$	$<0,005$	20	8,5 mm Hg

Tabelle 10 - Nicotin-Injektion in den Aortenbogen

Abbildung 7 zeigt eine Originalregistrierung eines Versuches.

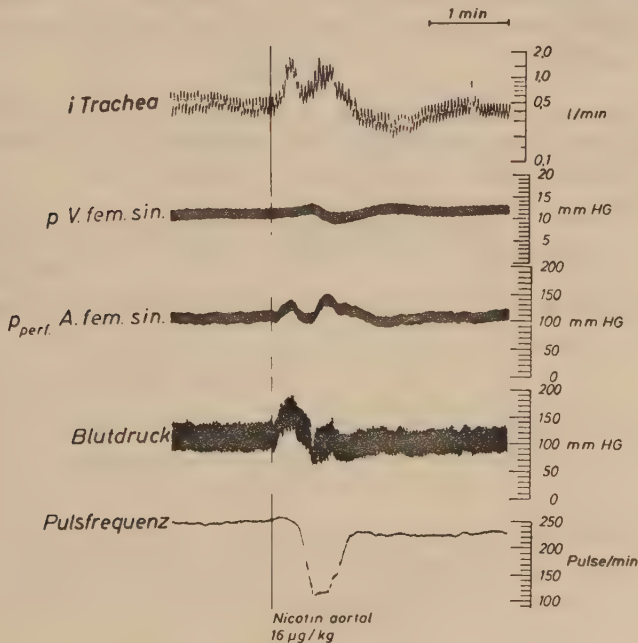


Abb. 7 - Wirkungen des Nicotins nach Injektion in den Aortenbogen

3.2. Injektion in die Aa.car.communes (s.Abb. 8)

Nicotin wurde in Dosen von 9,2 - 12,5 $\mu\text{g/kg}$ injiziert.

2-4 sec nach der Injektion fielen Blutdruck und Herzfrequenz ab.

Die Lufströmung in der Trachea stieg an.

Bei 7 Tieren stieg der Perfusionsdruck in der A.fem. an, bei 2 Tieren veränderte er sich nicht und bei einem Tier fiel er ab.

Der Druck in der V.femor sank leicht ab.

Die Reaktionen der Extremitätengefäße waren neurogen ausgelöst, da sie 2 - 4 sec nach der Injektion auftraten, lokale Wirkungen aber erst nach Ende der Flußzeit über die Perfusionspumpe der A.fem. (40 - 75 sec) beginnen konnten.

Die Wirkungen des Nicotins waren etwa 1 - 3 min nach der Injektion beendet.

In Tabelle 11 sind die maximalen Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Perfusionsdruck der A.fem. und des Druckes in der V.fem. angegeben.

	$\bar{x} \pm s_e$	p	n	Ausgangswert
Δ Blutdruck	$-30,9 \pm 3,2\%$	$< 0,001$	16	123 mm Hg
Δ Herzfrequenz	$-49,1 \pm 4,5\%$	$< 0,001$	16	205 Pulse/min
$\Delta P_{\text{perf. A.fem.}}$	$+29,3 \pm 7,2\%$	$< 0,005$	12	115 mm Hg
$\Delta P_{\text{vena fem.}}$	$-7,5 \pm 2,1\%$	$< 0,05$	16	8,7 mm Hg

Tabelle 11 - Nicotin-Injektion in die Aa.car.communes

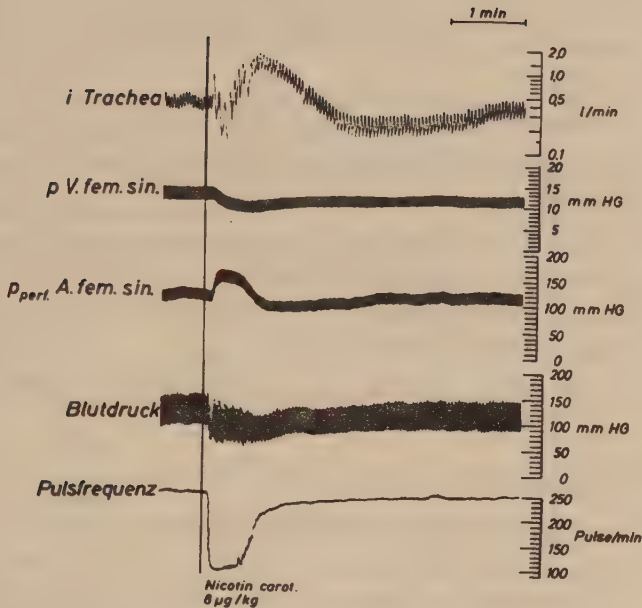


Abb. 8 Wirkung des Nicotins nach Injektion in die Aa.car.communes

4. Die Beeinflussung der Wirkungen des Nicotins

4.1. Vagotomie

4.1.1. Injektion in den Aortenbogen (5 Tiere)

Erst 20 - 30 sec nach der Injektion stiegen der Blutdruck und die Luftströmung in der Trachea an.

Die Herzfrequenz änderte sich nicht. Ebenfalls nach 20 - 30 sec stieg der Perfusionsdruck in der A.femor. an. Der Druck in der V.femor. nahm nach 20 - 30 sec leicht zu.

Die Wirkungen des Nicotins setzten nach Vagotomie später ein, außerdem zeigte sich nur mehr eine Reaktionsphase. Die Wirkungen waren etwa 1 - 2 min nach der Injektion beendet.

4.1.2. Injektion in die Aa. car. communes (5 Tiere)

Nicotin löste jetzt einen Blutdruckanstieg aus (+41,0%; Ausgangswert: 90 mm Hg).

Die Herzfrequenz änderte sich nicht mehr.

Die Luftströmung in der Trachea stieg an, etwas geringer als vor Vagotomie.

Bei allen Tieren stieg auch nach der Vagotomie der Perfusionsdruck in der A.fem. an (+12,9%; Ausgangswert: 129 mm Hg). Die Konstriktion war deutlich schwächer als vor der Vagotomie ($2p < 0,005$). Der Druck in der V.femor. stieg gering an.

Die Wirkungen des Nicotins setzten ungefähr 2 - 4 sec. nach der Injektion ein und endeten nach etwa 1 min.

4.2. Cyproheptadin

4.2.1. Injektion des Nicotins in den Aortenbogen (5 Tiere)

Cyproheptadin hatte keinen Einfluß auf den Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg, der von Nicotin nach wenigen Sekunden ausgelöst wird. Auch die Luftströmung in der Trachea nahm in unverminderter Stärke zu. Dagegen blieben die Bradykardie und der Blutdruckabfall, die sonst nach weiteren 20 - 30 sec aufgetreten waren, jetzt aus. Die in dieser Reaktionsphase nochmalige Zunahme der Luftströmung in der Trachea war jetzt geringer.

Die neurogene Konstriktion der Widerstandsgefäße, die 2 - 4 sec nach Injektion begann, war unverändert stark. Die nach 20 - 30 sec einsetzende Konstriktion der zweiten Reaktionsphase war dagegen vermindert. Die Wirkungen des Nicotins waren ungefähr nach 1 min beendet.

4.2.2. Injektion des Nicotins in die Aa. car. communes (5 Tiere)

Nicotin löste jetzt einen Blutdruckanstieg aus. Die Herzfrequenz fiel nur noch ganz gering ab. Die Luftströmung in der Trachea stieg geringer an. Bei 4 Tieren hatte Nicotin vor der Gabe des Cyproheptadins eine neurogene Konstriktion der Widerstandsgefäße ausgelöst. Dieser Effekt war dann während der Cyproheptadin-Infusion etwas schwächer. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (siehe Tab.). Bei einem

Tier, das mit einer neurogenen Dilatation reagiert hatte, löste Nicotin dann während der Cyproheptadin-Infusion eine neurogene Konstriktion aus.

Die Wirkungen des Nicotins setzten wir immer 2 - 4 sec nach Injektion ein und endeten nach einer weiteren Minute.

In Tabelle 12 sind die maximalen Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Perfusionsdruck der A.fem. angegeben, die von Nicotin vor und während der Gabe von Cyproheptadin ausgelöst worden waren.

	$\bar{x} \pm s_e$	2p	n	Ausgangswert
Δ Blutdruck				
vor	$-30,9 \pm 3,2\%$			122 mm Hg
Cyproheptadin			24	
während	$+31,5 \pm 4,0\%$			112 mm Hg
Δ Herzfrequenz				
vor	$-45,3 \pm 4,1\%$			195 Pulse/min
Cyproheptadin		$< 0,001$	24	
während	$-3,3 \pm 1,1\%$			205 Pulse/min
$\Delta P_{\text{perf. A.fem.}}$				
vor	$+27,5 \pm 5,0\%$			122 mm Hg
Cyproheptadin		$> 0,5$	20	
während	$+24,7 \pm 7,2\%$			118 mm Hg

Tab. 12 Wirkung des Nicotins vor und während einer Infusion von Cyproheptadin

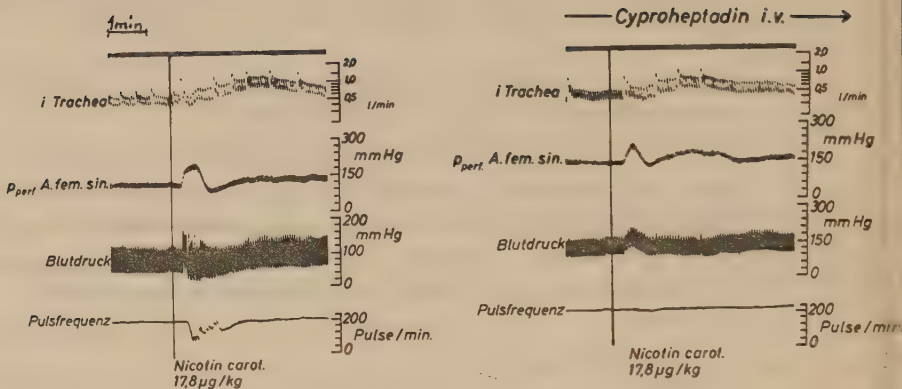


Abb. 9: Einfluß des Cyproheptadins auf eine Injektion des Nicotins in die Aa.car.comm.
links: Nicotinwirkung vor der Cyproheptadin-Infusion
rechts: Nicotinwirkung nach 20-minütiger Cyproheptadin-Infusion
(0,1 mg/kg min; Dosis 2,0 mg/kg)

5. Reaktionsmuster der Barorezeptoren des Aortenbogens und des Carotissinus

Mit zunehmendem Druck werden die Barorezeptoren erregt. Das ruft neurogene Wirkungen an Gefäßen, Herz und Atmung hervor. Bei neurogenen Effekten eines blutdruckwirksamen Pharmakons muß demnach der gegenregulatorische Einfluß der Barorezeptoren berücksichtigt werden.

Es wurden deshalb Reaktionsmuster der aortalen und carotidealen Barorezeptoren bei 6 Tieren untersucht, indem in Aorta oder Aa.car. communes der Druck 60 sec lang verändert wurde (siehe Methodik 4.7.)

Gemessen wurden die Reaktionen der Extremitätengefäße, der Herzfrequenz und der Atmung. Die kapazitiven Gefäße standen unter isometrischen Bedingungen. Venenreaktionen zeigten sich am Verhalten des Venendruckes.

Die Atmung wurde nur qualitativ ausgewertet.

5.1. Aortenbogen

Während der Druckänderungen im Aortenbogen waren beide Aa.carot. comm. druckkonstant perfundiert.

Aortenbogenentlastung (ABE)

Der Aortendruck wurde innerhalb von 5 - 10 sec um 38% gesenkt (Ausgangswert 116 mm Hg):

Der Perfusionsdruck in der A.femor. stieg an (+26%; Ausgangswert 140 mm Hg), der Druck in der V.fem. fiel ab (-11%, Ausgangswert 7,5 mm Hg).

Die Herzfrequenz nahm wenig zu (+10%; Ausgangswert 200 Pulse/min), ebenso die Atmung. Diese Wirkungen setzten einige Sekunden nach Beginn der Senkung des Aortendruckes ein und erreichten ihr Maximum nach 20 - 30 sec.

Aortenbogenbelastung (ABB)

Im Anschluß an die Aortenbogenentlastung wurde der Aortendruck innerhalb von 5 - 10 sec um 60% erhöht (Ausgangswert 86 mm Hg):

Der Perfusionsdruck in der A.femor. fiel ab (-25%; Ausgangswert 142 mm Hg), der Druck in der V.fem. stieg an (+16%; Ausgangswert 6,9 mm Hg).

Die Herzfrequenz sank (-15%; Ausgangswert 204 Pulse/min). Die Luftströmung in der Trachea fiel gering ab. Diese Wirkungen setzten einige Sekunden nach Beginn des Aortendruckanstieges ein und erreichten ihr Maximum nach 20 - 30 sec.

5.2. Carotissinus

In unseren Versuchen konnte sich die durch eine Pharmakon bewirkte Blutdruckänderung nur auf aortale Baroreceptoren auswirken, da die Aa.car.com. und damit beide Carotissinus druckkonstant perfundiert waren. Trotz konstanten endosinusalen Druckes könnten aber von Baroreceptoren neurogenen Wirkungen ausgehen, nämlich dann, wenn ihre Empfindlichkeit durch ein Pharmakon verändert wird.

Erhöhte Druckempfindlichkeit würde wie ein endosinusal Druckanstieg wirken, verminderte Empfindlichkeit wie ein endosinusal Druckabfall.

Carotissinusentlastung (CSE)

Der Druck in den Aa.carot.comm. wurde innerhalb von 5 - 10 sec von 110 auf ca. 30 mm Hg gesenkt. Die Folge war ein Anstieg des Aortendruckes (+ 28%, bei einem Ausgangswert von 104 mm Hg), des Perfusionsdruckes der A.fem. (+ 19%; Ausgangswert 120 mm Hg), des Druckes der V.fem. (+ 7%; Ausgangswert 6,7 mm Hg) und der Herzfrequenz (+ 10%; Ausgangswert 205 Pulse/min). Die Luftströmung in der Trachea nahm zu. Die Veränderungen setzten einige Sekunden nach Beginn der Drucksenkung in den Carotissinus ein, erreichten ihr Maximum nach etwa 20 - 30 sec.

Carotissinusbelastung (CSB)

Im Anschluß an die Carotissinusentlastung wurde der Druck in den Aa. carot.comm. innerhalb von 5 - 10 sec von 60 auf ca. 150 mm Hg erhöht.

Die Folge war ein Abfall des Aortendruckes (-40%; Ausgangswert 118 mm Hg), des Perfusionsdruckes der A.fem. (-23%; Ausgangswert 133 mm Hg), des Druckes in der V.fem. (-8%; Ausgangswert 7,3 mm Hg) und der Herzfrequenz (-15%; Ausgangswert 210 Pulse/min). Die Luftströmung in der Trachea sank leicht ab. Die Veränderungen setzten wenige Sekunden nach Beginn des Druckanstieges im Carotissinus ein und erreichten ihr Maximum nach 20 - 30 sec.

Da sowohl Druckänderungen im Aortenbogen als auch im Carotissinus neurogene Gefäßreaktionen auslösten, fragt sich, inwieweit die neurogenen Wirkungen unter Serotonin und Nicotin primär durch die Pharmaka selbst oder sekundär über deren Blutdruckeffekte hervorgerufen wurden (Vgl. Methodik 9.).

5.3. Primäre und sekundäre Wirkungen des Serotonins und des Nicotins an den Extremitätengefäßen

5.3.1. Widerstandsgefäße

Serotonin

Serotonin senkte den Blutdruck bei intravenöser und intracarotidealer Applikation. Als sekundäre neurogene Wirkung wäre eine Konstriktion zu erwarten gewesen. Statt dessen wurden die Widerstandsgefäße neurogen dilatiert. Es handelte sich hierbei also um eine primäre neurogene Dila-

tation. Die primäre hat die sekundäre Wirkung verdrängt.

Bei Injektion in den Aortenbogen löst Serotonin dagegen nur eine sekundäre neurogene Reaktion aus. Die Widerstandsgefäße wurden durch den Blutdruckanstieg dilatiert.

Nicotin

Anders verhielt es sich bei Nicotin. Hier wurde bei intraaortaler Injektion die sekundäre durch die primäre neurogene Reaktion verdrängt. Der Blutdruckanstieg, den Nicotin bewirkte, hätte eine sekundäre neurogene Dilatation erwarten lassen. Die Widerstandsgefäße verengten sich aber als Folge einer primär neurogenen Wirkung des Nicotins.

Bei intracarotidealer Injektion löste Nicotin ebenfalls eine primäre wie sekundäre neurogene Reaktion aus. Diese waren hier aber qualitativ gleichartig, so daß sich die Effekte addierten. Die Widerstandsgefäße wurden neurogen verengt. Die Wirkung wurde nicht nur sekundär durch die Blutdrucksenkung sondern auch primär hervorgerufen: Nach Vagotomie oder während einer Infusion von Cyproheptadin senkte Nicotin (intracarotideal) den Blutdruck nicht mehr, verengte aber trotzdem die Widerstandsgefäße.

5.3.2. Venen

Serotonin

Bei intraaortaler, intracarotidealer Applikation und bei intravenöser Injektion traten nur sekundäre neurogene Wirkungen auf.

Nur bei intravenöser Infusion war danben auch eine primäre neurogene Reaktion festzustellen. Beide Effekte waren qualitativ gleichartig, so daß sie sich addierten: Die Infusion des Serotonins senkte den Blutdruck nur um 24%, der Venendruck sank um 35%. Demgegenüber sank der Venendruck nur 11%, wenn der Blutdruck durch Blutentnahme aus der Aorta um 38% vermindert wurde. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,0025$).

IV. Besprechung

1. Lokale Wirkungen des Serotonins an den Extremitätengefäßen

Wie die Versuche zeigten, waren die lokalen Wirkungen des Serotonins (Applikation in die A.fem.) nur an den Widerstandsgefäßen ausgeprägt.

Serotonin dilatierte oder konstringierte die Widerstandsgefäße, je nachdem, ob ihr Ausgangswiderstand hoch oder niedrig war.

Das entspricht den Befunden von Haddy (1959), Page (1962), Abboud (1968) und Emerson (1971). Wellens (1966) hat nachgewiesen, daß die dilatierende Wirkung des Serotonins durch Antihistaminika, die lokal konstringierende durch α -Blocker aufgehoben wird.

Die Ergebnisse lassen vermuten, daß die Widerstandsgefäße der Extremität keine für Serotonin spezifische Rezeptoren besitzen. Die Dilatation könnte letztlich über einen histaminergen, die Konstriktion über einen α -adrenergen Mechanismus verlaufen. Die Angriffspunkte des Serotonins soll ein Modell verdeutlichen (in Kapitel 4.2. der Besprechung), das lokale und neurogene Wirkungen des Serotonins an den Widerstandsgefäßen der Extremität berücksichtigt.

An den Venen löste Serotonin nur eine geringe Konstriktion aus. Das konnte darauf beruht haben, daß der venotonisierende Effekt an den Extremitätenvenen tatsächlich schwach ist, oder daß sich eine starke Wirkung nicht auf alle Venen erstreckte. Nach Haddy (1959) und Abdel Sayed (1970) verengt Serotonin vor allem die Venen der Haut, die der Skelettmuskulatur dagegen nicht oder nur wenig. Vielleicht erklärt dies die schwache lokale Wirkung in den eigenen Versuchen, bei denen Haut- und Muskelvenen zusammen erfaßt wurden.

Nach den vorliegenden Versuchen beeinflusste Serotonin den Blutkreislauf vor allem über neurogene Mechanismen.

Bei neurogenen Reaktionen muß unterschieden werden, ob sie primär durch Serotonin ausgelöst werden, oder ob sie indirekt verursacht werden, nämlich als Antwort des Kreislaufes auf eine durch Serotonin gesetzte Störung. Im Folgenden wird deshalb von primären und sekundären Wirkungen gesprochen (siehe auch Kapitel 9 der Methodik, Seite 46).

Sekundäre Reaktionen durch Gegenregulation von Barorezeptoren wurden in den Versuchen nur durch aortale Barorezeptoren vermittelt, da die Aa. carot. communes und damit beide Carotissinus druckkonstant perfundiert waren. Wenn im weiteren von Barorezeptoren gesprochen wird, so sind damit die aortalen Barorezeptoren gemeint.

Neurogene Gefäßwirkungen waren in den Versuchen immer dadurch gekennzeichnet, daß sie bereits dann einsetzten, wenn das Pharmakon das Gefäßbett der Extremität noch nicht erreicht haben konnte (Flußzeit durch die Perfusionspumpe der A. femoralis 40 - 75 sec).

Die Bezeichnung "Widerstandsgefäße" und "Venen" bezieht sich im Folgenden auf die Extremitätengefäße. Die Gefäße anderer Kreislaufabschnitte werden gesondert gekennzeichnet.

Zunächst werden die neurogenen Wirkungen des Serotonins besprochen, die sich durch Applikation in verschiedene Kreislaufabschnitte ergeben haben.

Anschließend werden die Wirkungen des Serotonins und Nicotins verglichen, die durch Angriff der Pharmaka an Strukturen des Aortenbogens und des Stromgebietes der Aa. car. communes entstehen. In diesem Vergleich müssen auch die Angriffspunkte des Serotoninantagonisten Cyproheptadin einbezogen werden.

Zuletzt soll gezeigt werden, wie neurogene und lokale Effekte zur Blutdruckwirkung des Serotonins beitragen können.

Hier werden auch die Angriffspunkte des Serotoninantagonisten Cyproheptadin zusammengefaßt, wie sie sich aus unseren Versuchen ergeben haben.

2. Neurogene Wirkungen des Serotonins an den Extremitätengefäßen, Herzfrequenz, Atmung und Blutdruck

2.1. Venöse Applikation und Injektion in die Aorta ascendens

Durch Injektion von Serotonin (venös oder in die Aorta ascendens) wird an pulmonalen und coronaren Chemoreceptoren der Bezold - Jarisch - Reflex ausgelöst: Blutdruck und Herzfrequenz sinken, die Atmung wird gehemmt.

Die afferenten Nerven des Bezold-Jarisch-Reflexes verlaufen im Vagus (siehe bei Dawes u. Comroe, 1954).

Schwächere Anflutung des Serotonins bei venöser Infusion führte zu einem geringeren Blutdruck- und Herzfrequenzabfall. Die Luftströmung in der Trachea stieg sogar an. Dies könnte sekundär auf einer Erregung der Baroreceptoren durch die Blutdrucksenkung beruht haben.

Bei einigen Tieren wurden die Drucke im rechten Ventrikel, rechten Vorhof, bzw. Hohlvenen gemessen.

Der Druck im rechten Ventrikel verlief parallel mit dem Blutdruck, die Drucke im rechten Vorhof bzw. Hohlvenen verhielten sich uneinheitlich (Abfall, Anstieg oder keine Änderung).

Neben den Veränderungen der zentralen Größen löste Serotonin bei venöser Applikation auch neurogene Wirkungen an Widerstandsgefäßen und Venen der Extremität aus.

Die neurogenen Reaktionen der Widerstandsgefäße unterschieden sich qualitativ, je nachdem, ob Serotonin infundiert oder injiziert wurde.

Bei der Infusion des Serotonins wurden die Widerstandsgefäße neurogen konstringiert. Der Effekt beruhte wahrscheinlich auf dem Einfluß der Baroreceptoren, die durch die Blutdrucksenkung erregt werden. Dadurch nimmt die sympathiko-konstriktorische Stimulation der Widerstandsgefäße zu, es resultiert eine sekundär neurogene Konstriktion. Auch bei unseren Tieren war dieser Reflexbogen intakt, wie eigene Kontrollversuche ergaben.

Bei der Injektion des Serotonins wurde diese Gegenregulation von einem stärkeren Mechanismus überwunden. Serotonin löste dann gleichzeitig

mit einem verstärkten Blutdruckabfall eine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße aus. Es handelt sich um eine primär neurogene Dilatation, die Serotonin neben Bradycardie, Atmungshemmung und Blutdrucksenkung auslöst.

Bisher war nur für die Veratrumalkaloide bekannt, daß eine neurogene Dilatation von Widerstandsgefäßen die vierte Komponente des Bezold-Jarisch-Reflexes darstellt (Kraye u. Acheson, 1946).

Auch bei Injektion in die Aorta ascendens ließ sich mit Serotonin eine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße auslösen. Dies beruhte wohl darauf, daß das wenige Millimeter oberhalb der Aortenklappen injizierte Serotonin das Stromgebiet der Coronararterien erreicht hatte.

Serotonin löst ebenso, wie die Veratrumalkaloide (Kraye und Acheson, 1946) auch an coronaren Chemoreceptoren den Bezold-Jarisch-Reflex aus. Bisher war für das Serotonin aber nicht bekannt, daß es auch eine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße auslöst.

Receptoren distaler gelegener Aortenabschnitte sind für die Wirkungen des Serotonins bei Injektion in die Aorta ascendens nicht verantwortlich, da Serotonin bei Injektion in den Aortenbogen ein anderes Reaktionsmuster auslöst (siehe später).

Ebenso scheidet ein Angriff des Serotonins an Strukturen des Carotidstromgebietes aus, da das Serotonin frühestens 15 - 25 sec nach Injektion in die Aorta ascendens die Aa.car.communes erreichen konnte, (Umlaufverzögerung durch die Perfusion der Carotiden), die Wirkungen aber bereits nach 4 sec begannen. Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße, die Serotonin bei i.v.-Injektion und Injektion in die Aorta ascendens auslöst, verläuft (wie die anderen Wirkungen des Bezold-Jarisch-Reflexes) afferent über den Vagus, da sie nach Vagotomie nicht mehr auszulösen ist. Im weiteren wurde untersucht, über welche peripheren neurohumoralen Transmitter die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße verläuft.

Atropin hatte keinen Einfluß, d.h. die neurogene Dilatation verläuft nicht über einen cholinergen Mechanismus in der Peripherie. Atropin hob lediglich die Herzfrequenzsenkende Wirkung des Serotonins auf. Das bedeutet, daß die Bradycardie auch efferent über den Vagus ver-

läuft und nicht über eine Verringerung des cardialen sympathiko-adrenergen Antriebes zustande kommt.

Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße war deutlich abgeschwächt, wenn Serotonin während einer venösen Infusion des Antihistaminikums Pheniramin injiziert wurde. Die anderen Wirkungen des Serotonins waren entweder unverändert (Bradycardie und Atmungshemmung) oder schwächer (Blutdruckabfall).

Pheniramin blockierte die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße durch peripheren Angriff, d.h. direkt im arteriellen Gefäßnetz der Extremität. Das bewiesen Versuche im gekreuzten Kreislauf.

Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße, die Serotonin über vagale Afferenzen im Lungen-Coronar-Kreislauf auslöst, verläuft über Histamin als neurohumoralen Transmitter in der Peripherie.

Serotonin löst demnach das "vollständige" Reaktionsmuster des Bezold-Jarisch-Reflexes aus, wie es bereits für die Veratrumalkaloide bekannt war (Kramer u. Acheson, 1946, Brody, DuCharme u. Beck, 1967, Wellens, 1968): Blutdruckabfall, Bradycardie, Atmungshemmung und histaminerge neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße.

Interessant ist, daß Page u. McGubbin bereits 1956 vermuteten, daß zumindest ein Teil der Serotoninwirkung bei i.v.-Injektion auf einer Histaminausschüttung beruht, da Antihistaminika die Blutdrucksenkung durch Serotonin verminderten.

Die "Histaminausschüttung" beruht nun nicht darauf, daß von Serotonin im Lungen-Coronar-Kreislauf aus einem Depot (z.B. Mastzellen) Histamin freigesetzt und dann letztlich durch Histamin an Rezeptoren des kleinen Kreislaufes die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße ausgelöst wird. Denn dann müßte man auch bei venöser Applikation von Histamin eine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße erhalten. Das ist nicht der Fall, wie Felix u. Mattes (1966) nachgewiesen haben.

Vielmehr verlaufen dilatierende Wirkungen des Serotonins auf die Widerstandsgefäße über eine Histaminfreisetzung im arteriellen Gefäßnetz der Extremität. Es handelt sich einmal um die lokal dilatierende Wirkung des Serotonins an Widerstandsgefäßen mit hohem Ausgangswiderstand (Wellens u. Wantes, 1966), zum anderen um die neurogene

Dilatation, die Serotonin im Lungen-Coronar-Kreislauf auslöst. Es wäre vorstellbar, daß Serotonin sowohl auf nervalem Wege, wie durch lokalen Angriff zu einer Dilatation von Widerstandsgefäßen führt, indem es aus histaminergen Nervenendigungen der Gefäßwand Histamin freisetzt (siehe dazu das Modell in Kapitel 4.2. der Besprechung).

Serotonin beeinflusste auf nervalem Wege nicht nur die Widerstandsgefäße, sondern auch die Venen der Extremität. Während Serotonin die Venen durch lokalen Angriff gering konstringiert hatte, löste es bei venöser Infusion eine neurogene Dilatation der Venen aus. So waren die Venen während der Serotonin-Infusion bei gleichem Venendruck (Isotone Messung) stärker gefüllt, d.h. der Venentonus hatte abgenommen (zum Begriff "Venentonus" siehe Methodik Teil 9). Bei der isometrischen Messung zeigte sich dies an einer Senkung des Venendruckes. Die neurogene Venendilatation verläuft afferent über den Vagus, da sie nach Vagotomie nicht mehr auszulösen war.

Es stellte sich deshalb die Frage, ob auch die neurogene Venendilatation zum Reaktionsmuster des Bezold-Jarisch-Reflexes gehört. Das ist nicht der Fall, da die stärkste Senkung des Venentonus bei venöser Infusion erreicht wurde, bei der Serotonin mit einer Geschwindigkeit von $20 - 40 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ anflutete. Bei extrem rascher Anflutung durch Injektion des Serotonins $-20 \mu\text{g}/\text{kg}$ in 2 sec injiziert entsprechen $600 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min} !!$ - sank der Venentonus nur gering ab, so daß dieser Effekt dann nicht mehr zu unterscheiden war von dem, der bei einer vergleichbaren Blutdrucksenkung durch Blutentnahme entstand. Bei der Infusion des Serotonins war dagegen der Venentonus viermal stärker gesunken, als bei der Injektion (bezogen auf die Senkung des Venendruckes bei isometrischer Messung), obwohl die Blutdrucksenkung bei Infusion des Serotonins geringer war.

Die neurogene Venendilatation war die einzige Wirkung des Serotonins, die bei Infusion am stärksten war. Sie gehört damit nicht zum Reflexmuster des Bezold-Jarisch-Reflexes, da dieser nur durch Injektion des Serotonins ausgelöst wird. Die neurogene Venendilatation setzt eine länger dauernde Zufuhr von Serotonin voraus.

Axelrod u. Inscoe (1963) und Thomas u. Vane (1967) haben nachgewiesen, daß Serotonin in der Lunge gespeichert wird. Thomas u. Vane

(1967) zeigten auch, daß die Speicherung bei venöser Injektion geringer als bei venöser Infusion ist. Es ist denkbar, daß ein Speichervorgang eine Rolle für die Auslösung der neurogenen Venendilatation spielt.

2.2. Injektion in den Aortenbogen

Serotonin erhöhte nach etwa 4 sec Blutdruck- und Herzfrequenz. Gleiche Befunde haben Comroe u. Mortimer (1964) beim Hund erhoben. Beim Hund löst Serotonin auch eine Hyperpnoe aus (Comroe u. Mortimer, 1964). In den eigenen Versuchen beeinflusste Serotonin die Atmung dagegen nicht. Die Widerstandsgefäße wurden neurogen dilatiert. Die Dilatation setzte erst dann ein, wenn der Blutdruck einige Sekunden lang angestiegen war. Sie war umso stärker, je ausgeprägter der Blutdruckanstieg gewesen war. Dies läßt vermuten, daß die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße lediglich eine Folge der Blutdruckerhöhung ist. Durch die Blutdruckerhöhung werden die afferenten Barorezeptorenimpulse verringert. Die Folge ist dann eine sekundär neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße.

An den Venen zeigte sich keine Reaktion.

Die neurogenen Wirkungen des Serotonins wurden an aortalen Rezeptoren ausgelöst. Coronare Chemorezeptoren wurden nur bei Injektion in die Aorta ascendens stimuliert (siehe 2.1. der Besprechung), Rezeptoren im Stromgebiet der Aa. carot. comm. konnten frühestens 15 - 25 sec nach der Injektion erregt werden (Verzögerung durch Perfusion der Aa. car. comm.). Außerdem zeigten coronare wie carotideale Rezeptoren ein anderes Reaktionsmuster.

Nach Vagotomie löste Serotonin keinen Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg mehr aus. Da der Aortenbogen von Nervenfasern versorgt wird ("Aortennerv"), die mit dem Vagus in einer Bindegewebshülle verlaufen, erklärt dies den Einfluß der Vagotomie. Auch die sekundär neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße war nach Vagotomie nicht mehr auszulösen, da die Blutdruckerhöhung als Voraussetzung nicht mehr gegeben war.

Ob die Wirkungen des Serotonins auf einer Stimulation der aortalen Chemorezeptoren beruhen können, wird im Kapitel 3 besprochen wer-

den. Es werden dort die Wirkungen des Nicotins, das die aortalen Chemoreceptoren stimuliert, mit denen des Serotonins verglichen.

2.3. Applikation in die Aa. car. communes

Serotonin senkte Blutdruck und Herzfrequenz, die Luftströmung in der Trachea fiel. Diese Wirkungen begannen nach wenigen Sekunden. Sie waren bei Injektion stärker als bei Infusion.

Serotonin löste auch neurogene Wirkungen an den Extremitätengefäßen aus. Die Reaktionen der Widerstandsgefäße unterschieden sich qualitativ, je nachdem, ob Serotonin infundiert oder injiziert wurde. Bei der Infusion wurden die Widerstandsgefäße neurogen konstringiert. Die Konstriktion setzte einige Sekunden nach dem Blutdruckabfall ein. Es handelt sich wahrscheinlich um eine sekundär neurogene Konstriktion, die über die Erregung der Baroreceptoren durch die Blutdrucksenkung zustande kommt. Bei der Injektion des Serotonins wurde die Gegenregulation offensichtlich von einem stärkeren Mechanismus überwunden. Die Widerstandsgefäße wurden nun neurogen dilatiert. Es handelt sich um eine primär neurogene Dilatation, die gleichzeitig mit Blutdruckabfall, Bradycardie und Atmungshemmung ausgelöst wird.

Dieses Wirkungsmuster stimmte qualitativ mit dem überein, das auch bei venöser Injektion von Serotonin erhalten wird. Die Vermutung lag nahe, daß die Wirkungen des Serotonins auf einem Recirculationseffekt beruhen könnten (i. a. car.-Injektion-Passage des car. Stromgebietes - Hohlvenen - Lungenstrombahn). Das ist nicht der Fall.

Blutdruckabfall, Atmungshemmung und neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße waren nach Vagotomie nur bei Injektion in die Aa. car. communes auszulösen, nicht dagegen bei venöser Injektion. Die Dilatation der Widerstandsgefäße war nach Vagotomie sogar verstärkt. Lediglich die Bradycardie ließ sich nach Vagotomie auch durch carotideale Applikation nicht mehr auslösen. Das beruhte darauf, daß Bradycardie durch Erhöhung der vagalen Impulse vermittelt wird. Am nicht-vagotomierten Tier wurde nämlich durch Atropin die herzfrequenzsenkende Wirkung der carotidealen Serotonininjektion aufgehoben. Es ist anzunehmen, daß auch die Bradycardie an Receptoren im Stromgebiet der Aa. carot. comm. ausgelöst wird, da sie gleichzeitig mit den übrigen Wirkungen (Blutdruckabfall, Atmungshemmung, neuroge-

ne Dilatation der Widerstandsgefäße) einsetzte.

Wie vorher erwähnt, war die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße nach Vagotomie verstärkt. Dies war wahrscheinlich durch den Versuchsaufbau bedingt: Die Aa. carot. comm. und damit beide Carotissinus waren druckkonstant perfundiert. Vor Vagotomie wirkten sich Blutdruckänderungen demnach nur auf aortale Baroreceptoren aus, deren Afferenzen ("Aortennerv") gemeinsam mit dem Vagus verlaufen. Nach Vagotomie waren demnach zusätzlich zu den carotidealen (druckkonstante Carotisperfusion) auch die aortalen Baroreceptoren ausgeschaltet. Der Blutdruckabfall, den Serotonin auch noch nach Vagotomie in gleicher Stärke auslöste, konnte dann nicht mehr zu einer Erregung dieser Baroreceptoren führen.

Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße wurde nicht mehr durch sekundär neurogene vasokonstriktorische Impulse modifiziert und war deshalb nach Vagotomie verstärkt.

Im Weiteren wurde geprüft, über welchen neurohumoralen Transmitter die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße in der Peripherie verläuft.

Um selektiv die neurogene Dilatation zu erfassen, die von Receptoren des Carotisstromgebietes ausgeht, wurden der Einfluß von Atropin und des Antihistaminikums Pheniramin an vagotomierten Tieren untersucht.

Atropin hatte keinen Einfluß auf die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße, die demnach nicht über Acetylcholin als peripheren Überträgerstoff verläuft.

Die anderen Wirkungen des Serotonins wurden am vagotomierten Tier (keine Bradycardie mehr!) durch Atropin nicht beeinflusst: Der Blutdruckabfall war etwas geringer, die Atmungshemmung war unverändert stark.

Pheniramin blockierte die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße durch peripheren Angriff, d.h. direkt im arteriellen Gefäßnetz der Extremität. Das bewiesen Versuche mit dem gekreuzten Kreislauf. Die neurogene Dilatation verläuft also über Histamin als peripheren Transmitter.

Serotonin löste bei Injektion, bzw. Infusion in die Aa.carot.comm. keine primäre, neurogene Venenreaktion aus. Bei beiden Applikationsformen sank der Venentonus nur so gering ab, daß dieser Effekt nicht von dem zu unterscheiden war, der auch bei einer Blutdrucksenkung durch Blutentnahme entstand.

Serotonin löste an Rezeptoren des Stromgebietes der Aa.carot.comm. Blutdruckabfall, Bradycardie, Apnoe und eine neurogene histaminerge Dilatation der Widerstandsgefäße aus. Ob die Wirkungen durch eine Stimulation der Chemoreceptoren des Glomus caroticum erklärt werden können, soll im nächsten Kapitel besprochen werden. Dort werden die Wirkungen des Nicotins, das die carotidealen Chemoreceptoren stimuliert, mit denen des Serotonins verglichen. Die gleiche Überlegung liegt auch dem Vergleich der Wirkungen des Nicotins, die es durch Stimulation der aortalen Chemoreceptoren auslöst, mit denen des Serotonins bei Injektion in den Aortenbogen zugrunde.

3. Über die Stimulation aortaler und carotidealer Chemoreceptoren durch Nicotin und Serotonin

Im Bereich des Aortenbogens und der Gabelung der Aa.car.comm. liegen die arteriellen Chemoreceptoren des Glomus aorticum und des Glomus caroticum. Es handelt sich um eine Ansammlung von Epitheloidzellen, die von zahlreichen Nervenendigungen umgeben sind (Heymans u. Neil, 1958). Die afferenten Nervenfasern des Aortenglomus sammeln sich im Aortennerv, die der Carotisglomus im Carotissinusnerv. Neben physiologischen Reizen (niedriger Sauerstoffpartialdruck oder niedriger pH-Wert des arteriellen Blutes) können auch Pharmaka diese Chemoreceptoren stimulieren. Zu diesen Pharmaka gehört auch das Nicotin (Heymans u. Neil, 1958).

Im Kapitel 3.1. werden die Wirkungen des Nicotins besprochen, die auf einer Stimulation der aortalen Chemoreceptoren beruhen, da sie wenige Sekunden nach der Injektion in den Aortenbogen einsetzen. Nach weiteren 15 - 25 sec (Umlaufverzögerung durch Perfusion der Aa.car.comm.) erreichte dann das Nicotin in ausreichender Menge das Stromgebiet der Aa.carot.comm.. Zu diesem Zeitpunkt schloß sich nämlich eine zweite Reaktion an, die mit der identisch war, die bei direkter Injektion in die Aa.carot.comm. erhalten wurde (siehe auch Abb. 7 und 8 im Ergebnisteil, Seite bzw.). Die zweite Reaktion wird deshalb nicht gesondert besprochen.

Wie vorhin gezeigt worden war, löste auch Serotonin bei Injektion in den Aortenbogen und in die Aa.car.comm. neurogene Wirkungen aus.

Im Folgenden werden die Wirkungen des Serotonins auf Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung und Widerstandsgefäße der Extremität mit denen des Nicotins verglichen, um Anhaltspunkte für den Angriffspunkt für das Serotonin zu erhalten. Reaktionen der Extremitätenvenen werden in den Vergleich nicht einbezogen, da Serotonin wie Nicotin keine oder nur von der jeweiligen Blutdruckwirkung abhängige Venenreaktionen auslösten. Das hatten eigene Kontrollversuche ergeben. Besprochen werden im Folgenden auch die Wirkungen des Serotoninantagonisten Cyproheptadin auf die Reaktionsmuster des Nicotins und des Serotonins. Cyproheptadin besitzt auch atropinartige und antihistaminerge Eigenschaften (siehe bei Goodman - Gilman).

Während das Nicotin bei der Katze die gleichen Reaktionen auslöste, wie beim Hund, scheinen sich die Wirkungen des Serotonins bei der Katze teilweise von denen beim Hund zu unterscheiden (bezogen auf Comroe u. Mortimer, 1964, die eine ähnliche Studie beim Hund durchführten, allerdings ohne Gefäßreaktionen einzubeziehen).

3.1. Reaktionsmuster der aortalen Chemoreceptoren

Nicotin löste Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg, eine Hyperpnoe und eine neurogene Konstriktion der Widerstandsgefäße aus. Diese Wirkungen entsprechen der Stimulation arterieller Chemoreceptoren, wie bereits von Heymans u. Neil (1958) beschrieben worden sind.

Da die Wirkungen wenige Sekunden nach Injektion in den Aortenbogen eintraten, mußten sie durch die Erregung der aortalen Chemoreceptoren bedingt sein, da Reaktionen der carotidealen Chemoreceptoren frühestens nach weiteren 15 - 25 sec beginnen konnten.

Nach Vagotomie stiegen Blutdruck und Atmung erst 20 - 30 sec nach der Injektion in den Aortenbogen an, auch die Widerstandsgefäße wurden erst nach dieser Zeit neurogen konstringiert. Die Herzfrequenz änderte sich nicht. Die Wirkungen nach Vagotomie beruhten auf einem Angriff des Nicotins an den carotidealen Chemoreceptoren, die es nach 20 - 30 sec erreicht haben konnten. Die Wirkungen stimmten mit denen überein, die Nicotin am vagotomierten Tier bei Injektion in die Aa.car.communes

auslöste. Nach Vagotomie waren also die Wirkungen des Nicotins aufgehoben, die durch Angriff an den aortalen Chemoreceptoren entstanden. Dies beruht darauf, daß die im Aortennerv gesammelten sensiblen Afferenzen der aortalen Chemoreceptoren mit dem Vagus in einer gemeinsamen Hülle verlaufen.

Die Wirkungen des Serotonins bei Injektion in den Aortenbogen stimmen mit denen des Nicotins nur zum Teil überein.

	<u>Nicotin</u>	<u>Serotonin</u>
Blutdruck	Anstieg	Anstieg
Herzfrequenz	Tachycardie	Tachycardie
Atmung	Hyperpnoe	kein Einfluß
Widerstandsgefäße	Konstriktion	Dilatation

Der Vergleich zeigt, daß bei der Katze lediglich Blutdruck- und Herzfrequenzwirkung von Nicotin und Serotonin übereinstimmen.

Die fehlende Atmungsstimulation beruht möglicherweise auf einem Speziesunterschied, da beim Hund auch das Serotonin eine Hyperpnoe an aortalen Receptoren auslöst (Comroe u. Mortimer, 1964). Interessant wäre dann zu untersuchen, wie das Serotonin beim Hund durch Stimulation aortaler Receptoren die Widerstandsgefäße beeinflusst.

Der Serotoninantagonist Cyproheptadin verminderte lediglich die sekundär neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße, ohne die anderen Wirkungen des Serotonins oder die des Nicotins zu beeinflussen. Die Wirkung des Cyproheptadins könnte auf seiner antihistaminergen Eigenschaft beruhen. Nach Brody (1970) verläuft nämlich die durch Baroreceptoren vermittelte Vasodilatation zum Teil aktiv über eine periphere Histaminausschüttung. Könnten Blutdruck- und Herzfrequenzwirkung auf einem Angriff des Serotonins an den aortalen Baroreceptoren beruhen?

Wenn der Blutdruckanstieg eine Folge der Tachycardie ist, dann hätte das Serotonin die Empfindlichkeit der Baroreceptoren vermindern müssen. Dies würde eine Abnahme der Impulse der afferenten Nerven der Baroreceptoren bewirken und dadurch, vor allem über eine Erhöhung des sympathiko-adrenergen Antriebes, eine Tachycardie auslösen (siehe bei Korner, 1971). Es ist dann aber nicht zu verstehen, warum das Serotonin nicht auch eine Atmungssteigerung und eine Konstriktion der Wider-

standsgefäße bewirkte. Diese Wirkungen gehören ebenfalls zum Reaktionsmuster der Barorezeptoren, wenn die Barorezeptorimpulse vermindert werden, wie wir es in den eigenen Kontrollversuchen mit einer Senkung des Aortendruckes erreichten. Es gibt noch weitere Einwände gegen einen Angriff des Serotonins an aortalen Barorezeptoren.

So ist es nach Heymans u. Neil (1958) unwahrscheinlich, daß die intravasale Applikation eines Pharmakons die Empfindlichkeit von Barorezeptoren verstellt. Außerdem würde Serotonin allenfalls eine Erhöhung der Empfindlichkeit nicht dagegen eine Verminderung bewirken (Heymans u. Neil, 1958).

Die Wirkungen des Serotonins bei Injektion in den Aortenbogen beruhen demnach nicht auf einen Angriff an den aortalen Barorezeptoren. Möglicherweise stimuliert Serotonin bei der Katze partiell die Chemorezeptoren des Aortenglomus.

3.2. Reaktionsmuster der carotidealen Chemorezeptoren

Nicotin führt zu Blutdruckabfall, Bradycardie und Hyperpnoe. Heymans u. Neil (1958) zweifelten noch, ob die Bradycardie zum Reflexmuster der carotidealen Chemorezeptoren gehöre. Inzwischen aber hat Comroe (1971) nachgewiesen, daß die Bradycardie durch Angriff des Nicotins an den Chemorezeptoren des Glomus caroticum entsteht.

Während das Nicotin an aortalen Chemorezeptoren immer eine neurogene Konstriktion der Widerstandsgefäße auslöste, war die neurogene Reaktion der Widerstandsgefäße bei carotidealer Injektion nicht einheitlich. Bei sieben Tieren wurden die Widerstandsgefäße neurogen konstringiert, bei zwei Tieren zeigte sich keine Reaktion, bei einem Tier sogar eine Dilatation.

Die neurogene Dilatation stellt einen sekundären Effekt dar. Daly u. Scott (1963) haben gezeigt, daß Nicotin bei Injektion in die Aa.car.comunes keine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße mehr auslöst, wenn das Tier konstant beatmet wird. Die Voraussetzung für die neurogene Vasodilatation stellt also die Hyperpnoe dar.

Die neurogene Konstriktion der Widerstandsgefäße, die bei der Mehrzahl der Tiere durch Nicotin bewirkt wurde, enthält neben einem sekundären Anteil (Blutdruckabfall - sekundäre Vasokonstriktion durch Erregung von

Baroreceptoren) auch eine primäre Komponente.

Wenn die herzfrequenzsenkende Wirkung des Nicotins ausgeschaltet wird, wie es durch Vagotomie oder die atropinartige Wirkung des Serotoninantagonisten Cyproheptadin geschieht, dann führte Nicotin i. a. carot. zu einem Blutdruckanstieg. Die Tiere reagierten nach wie vor mit einer Konstriktion der Widerstandsgefäße. Die Konstriktion war allerdings deutlich geringer, da jetzt die sekundär vasokonstriktorische Komponente entfiel.

Die neurogene Reaktion der Widerstandsgefäße, die Nicotin bei Injektion in die Aa. carot. comm. auslöst, beruhen demnach auf drei Mechanismen:

- a) primär neurogene Konstriktion durch Erregung der carotidealen Chemoreceptoren
- b) sekundär neurogene Konstriktion durch Erregung der Baroreceptoren als Folge der Blutdrucksenkung
- c) sekundär neurogene Dilatation als Folge der Hyperpnoe (Daly u. Scott, 1963).

Die Wirkungen des Serotonins bei Injektion in die Aa. car. comm. stimmen nur zum Teil mit denen des Nicotins überein.

	<u>Nicotin</u>	<u>Serotonin</u>
Blutdruck	Abfall	Abfall
Herzfrequenz	Bradycardie	Bradycardie
Atmung	Hyperpnoe	Apnoe
Widerstandsgefäße	neurogene Konstriktion	neurogene histaminerge Dilatation

Nicotin und Serotonin haben die gleiche Blutdruck- und Herzfrequenzwirkung, wie beim Hund bereits von Comroe und Mortimer (1964) gezeigt wurden.

Die Blutdruckwirkung eines Pharmakons ist eine Folge des Zusammenspiels von blutdruckwirksamen Einzeleffekten.

Verschiedene Versuchsbedingungen erbrachten Hinweise auf die Rolle, die die Bradycardie und die jeweilige neurogene Reaktion der Widerstandsgefäße bei der Blutdruckwirkung des Nicotins und Serotonins spielen.

Nicotin senkt den Blutdruck nur dann, wenn es auch eine Bradycardie auslöst. Da die Bradycardie über eine Zunahme der vagalen Impulse auf das Herz zustande kommt, konnte sie durch Vagotomie oder die atropinartige Eigenschaft des Cyproheptadin, sowie durch Atropin, blockiert werden. Wenn das Nicotin die Herzfrequenz nicht mehr beeinflusste, dann löste es bei Injektion in die Aa.car.communes einen Blutdruckanstieg aus. An diesem Blutdruckanstieg könnte eine neurogene Konstriktion der Widerstandsgefäße beteiligt sein. Die Konstriktion würde eine Erhöhung des peripheren Widerstandes bewirken, vorausgesetzt, daß sie sich nicht nur auf die Extremitätengefäße beschränkt, sondern auch auf die übrigen Gefäßgebiete erstreckt. Serotonin senkte im Gegensatz zum Nicotin auch dann noch den Blutdruck, wenn es keine Bradycardie mehr auslöste (d.h. nach Vagotomie oder Atropin). Dieser Blutdruckabfall könnte zum Teil auf der neurogenen Dilatation der Widerstandsgefäße beruhen, falls sie auch in den übrigen Gefäßgebieten auftritt. Dafür spricht, daß venös infundiertes Pheniramin, das selektiv die neurogene histaminerge Dilatation der Widerstandsgefäße blockiert, auch die blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins abschwächte.

Mit dem Cyproheptadin konnte die Blutdrucksenkung durch Serotonin gehemmt, bei einigen Tieren sogar aufgehoben werden. Durch seine atropinartige Wirkung verhinderte Cyproheptadin das Absinken der Herzfrequenz, durch seine antihistaminerge Wirkung blockierte es die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße.

Cyproheptadin verkürzte bei einigen Tieren auch die Apnoe, die Serotonin an Rezeptoren des Stromgebietes der Aa.car.communes auslöste. Aldunate, Prieto, Jabsa u. Mardones (1970) haben mitgeteilt, daß Cyproheptadin die Atmungshemmung vermindert, die Serotonin bei i.v. Injektion über vagale Afferenzen auslöst (Bezold-Jarisch-Reflex).

Aldunate, Prieto, Jabsa u. Mardones (1970) wiesen auch nach, daß die Atmungshemmende Wirkung des Serotonins nicht von "D-Rezeptoren" (= mit Dibenzylin hemmbar) oder "M-Rezeptoren" (= mit Morphin hemmbar) der Lungenstrombahn ausgeht. Der Einfluß des Cyproheptadins soll nach Aldunate, Prieto, Jabsa u. Mardones (1970) auf einer Blockade von "T-Rezeptoren" der Lungenstrombahn beruhen ("T-Rezeptoren", da Typindol die erste Substanz mit gleicher Wirkung war).

Auch die atmungshemmende Wirkung des Serotonins, die im Stromgebiet der Aa.carot.comm. entsteht, wird von Cyproheptadin gehemmt. Dies könnte ein erster Hinweis darauf sein, daß im Stromgebiet der Aa.carot.comm. "T-Receptoren" liegen.

Die starke Atmungshemmung durch carotideale Injektion des Serotonins scheint ein für die Katze spezifischer Befund zu sein. Beim Hund führt das Serotonin zu einer Hyperpnoe durch Erregung der carotidealen Chemoreceptoren (McCubbin, Green, Salmoiraghi u. Page, 1956). Interessant wäre es zu untersuchen, ob bei der Katze eine atmungsstimulierende Wirkung des Serotonins von der starken atmungshemmenden Wirkung verborgen wird und durch eine T-Blockade mit Cyproheptadin freigelegt werden kann.

Wo löst Serotonin bei der Katze bei Injektion in die Aa.carot.communes eine Atmungshemmung aus?

Ginzel und Kottogoda (1954) nehmen an, daß Serotonin direkt hemmend am Atemzentrum der Medulla angreift. Gegen diese Erklärung spricht, daß Serotonin als polare Substanz kaum die Blut-Hirn-Schranke überwindet (Thomas u. Vane, 1967). Handschumacher u. Vane (1967) hat die schlechte Diffusion des Serotonins durch Lipoidmembranen am Modell des Magenfundusstreifens veranschaulicht: Nach 30 sec waren erst 10% des Serotonins intrazellulär nachzuweisen. Es wäre daher erstaunlich, wenn die atmungshemmende Wirkung des Serotonins, die wenige Sekunden nach der Injektion in die Aa.car.communes auftritt, auf einem zentralen Angriff beruhen sollte. Aus dem gleichen Grund ist für die übrigen Wirkungen des Serotonins (Bradycardie, neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße und Blutdruckabfall) ein zentraler Angriffspunkt unwahrscheinlich.

Zumindest die Bradycardie könnte auf einer Stimulation der carotidealen Chemoreceptoren beruhen, da diese Wirkung zum Reflexmuster der Chemoreceptoren gehört, wie es durch Nicotin ausgelöst wird.

Die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße durch Serotonin dagegen kann nicht durch einen Angriff an carotidealen Chemoreceptoren erklärt werden, da deren Stimulation zu einer neurogenen Konstriktion führt. Können die Wirkungen des Serotonins darauf beruhen, daß die Empfindlichkeit der Baroreceptoren des Carotissinus verändert wird?

Ein Reaktionsmuster aus Atmungshemmung, Bradycardie und neurogener Dilatation der Widerstandsgefäße wird durch die Erregung der Barorezeptoren ausgelöst, wenn der Druck im Carotissinus ansteigt. Bei konstantem endosinusalem Druck (Aa.car.comm. waren druckkonstant perfundiert) kann die durch ein Pharmakon bewirkte erhöhte Empfindlichkeit der Barorezeptoren die gleichen Wirkungen wie ein Druckanstieg auslösen.

Diese Erklärung der Serotoninwirkung bei carotidealer Injektion erscheint aus folgenden Gründen fraglich:

- a) Nach Heymans und Neil (1958) kann durch intravasale Applikation eines Pharmakons keine Änderung der Empfindlichkeit von Barorezeptoren erreicht werden.
- b) Die Reaktion der carotidealen Barorezeptoren auf eine starke und rasche endosinusale Druckerhöhung ergab eine wesentlich geringere Bradycardie und Atmungshemmung als die Injektion von Serotonin.
- c) In den Kontrollversuchen löste die endosinusale Druckerhöhung eine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße aus, die in ihrer Stärke mit der durch Serotonin ausgelösten vergleichbar war. Die durch Erregung von Barorezeptoren entstehende Vasodilatation verläuft nach Brody (1970) über zwei Mechanismen in der Peripherie: Einmal werden die sympathiko-konstriktorischen Impulse (passive Vasodilatation) vermindert, zum anderen werden die Widerstandsgefäße aktiv über eine Freisetzung von Histamin dilatiert. Die aktive Vasodilatation ist nach Brody (1970) zu etwa der Hälfte an der Gesamtdilatation beteiligt. Die neurogene Dilatation durch Serotonin dagegen beruhte allein auf einem histaminergen Mechanismus, da sie durch das Antihistaminikum Pheniramin vollständig blockiert werden konnte.

Wenn Serotonin über eine Empfindlichkeitserhöhung der carotidealen Barorezeptoren eine neurogene Vasodilatation auslösen sollte, dann ist nicht zu verstehen, weshalb dies selektiv über einen aktiven histaminergen Mechanismus geschehen sollte.

Aus den Punkten a) - c) folgt, daß die Wirkungen des Serotonins bei Injektion in die Aa.carot.comm. nicht durch eine Zunahme der Empfindlichkeit der carotidealen Barorezeptoren erklärt werden kann.

Auch die Stimulation der Chemoreceptoren des Carotissinusglomus durch Serotonin kann nicht alle Wirkungen des Serotonins erklären. Lediglich die Bradykardie könnte auf einem Angriff des Serotonins an den carotidealen Chemoreceptoren beruhen. Auch das müßte letztlich durch Untersuchungen über den Einfluß der Durchtrennung der afferenten Fasern der Chemoreceptoren bewiesen werden. An welchen Strukturen im Versorgungsgebiet der Aa.carot.comm. Atmungshemmung und neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße ausgelöst werden, muß offenbleiben.

4. Über die Blutdruckwirkung des Serotonins

Serotonin beeinflusst den Blutkreislauf über zahlreiche Mechanismen, die zum Blutdruckanstieg oder Blutdruckabfall beitragen können.

Neben neurogenen Wirkungen, die im Lungen-Coronar-Kreislauf an Receptoren des Aortenbogens und des Stromgebietes der Aa.carot.communes ausgelöst werden, spielen auch lokale Wirkungen an Herz, Lungengefäßen und peripheren Gefäßen eine Rolle.

Im Folgenden wird an Hand der eigenen Ergebnisse und den Befunden anderer Autoren dargestellt, welche Einzeleffekte bei intravasaler Applikation des Serotonins an der Blutdruckwirkung beteiligt sein können. Es werden dabei auch die Angriffspunkte des Serotoninantagonisten Cyproheptadin besprochen.

Zunächst werden die neurogenen Wirkungen des Serotonins zusammengefaßt, anschließend die lokalen Wirkungen.

Neurogene Gefäßreaktionen wurden an den Extremitätengefäßen untersucht. Da die neurogenen Reaktionen anderer Gefäßnetze, insbesondere des Mesenterialgebietes, nicht bekannt sind, können wir nur einen Teil des gesamten Gefäßquerschnittes beurteilen.

Dies muß einschränkend vorausgeschickt werden, wenn im Folgenden neurogene Gefäßreaktionen in das Modell der Blutdruckwirkung des Serotonins eingeordnet werden.

4.1. Neurogene Wirkungen des Serotonins

a) Auslösungsort: Lungen-Coronar-Kreislauf

Afferenter Nerv: Vagus

Serotonin löst bei venöser Injektion oder Injektion in die Aorta ascendens das vollständige Reaktionsmuster des Bezold-Jarisch-Reflexes aus, wie es von Krayer und Acheson (1946), Brody, DuCharme u. Beck (1967), und Wellens (1968) für die Veratrumalkaloide bereits beschrieben worden ist. Durch Stimulation sensibler, afferenter Fasern des Vagus führt Serotonin neben Blutdruckabfall, Bradycardie und Atmungshemmung auch zu einer histaminergen Dilatation der Widerstandsgefäße. Es konnte weiter gezeigt werden, daß neurogene Venenreaktionen am Bezold-Jarisch-Reflex nicht beteiligt sind. Eine neurogene Venendilatation ließ sich nämlich nur durch venöse Infusion, nicht jedoch durch venöse Injektion des Serotonins auslösen. Die Injektion von Serotonin ist aber die adäquate Applikationsform zur Auslösung des Bezold-Jarisch-Reflexes.

An der Blutdrucksenkung durch Serotonininjektion könnten Bradycardie und neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße beteiligt sein.

Mit Atropin ließ sich die Bradycardie blockieren. Der Blutdruckabfall nach Injektion des Serotonins war geringer. Jarisch und Richter haben bereits in den Jahren 1937 - 1939 mitgeteilt (zitiert aus Krayer u. Acheson, 1946), daß auch die blutdrucksenkende Wirkung der Veratrumalkaloide mit Atropin nur vermindert, aber nicht aufgehoben werden kann.

Durch das Antihistaminikum Pheniramin, das die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße blockierte, wurde die hypotensive Wirkung des Serotonins ebenfalls abgeschwächt.

Mit dem Serotoninantagonisten Cyproheptadin konnte der von Serotonin ausgelöste Blutdruckabfall am stärksten vermindert, bei einigen Tieren sogar völlig aufgehoben werden. Cyproheptadin besitzt nämlich atropinartige und antihistaminerge Eigenschaften (zitiert aus Goodman - Gilman, 1971) und blockierte so den Herzfrequenzabfall und die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße.

Cyproheptadin scheint auch einen Einfluß auf die atmungshemmende Wirkung des Serotonins zu haben. Nach Aldunate, Prieto, Jabsa u. Mardones (1970) verkürzt Cyproheptadin die Apnoe, die Serotonin an Rezeptoren der Lungenstrombahn auslöst (die Atmungshemmung wird im Gegensatz

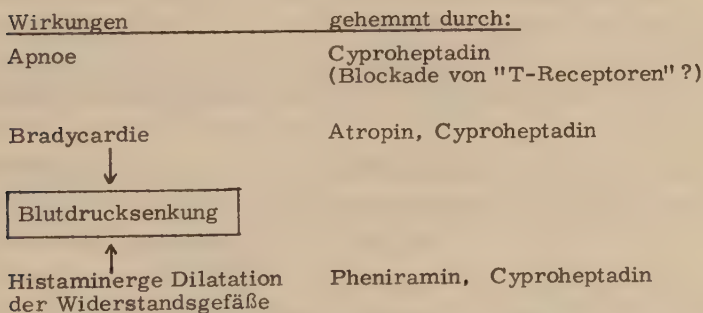
zu den übrigen Wirkungen des Bezold-Jarisch-Reflexes nur an pulmonalen, nicht auch an coronaren Rezeptoren ausgelöst; Dawes u. Comroe, 1954). Nach Aldunate, Prieto, Jabsa u. Mardones (1970) blockierte Cyproheptadin sogenannte "T-Rezeptoren" der Lungenstrombahn (T, da Typindol die erste Substanz mit dieser Wirkung war). Da unsere Tiere bei i.v.-Injektion meist nur mit einer geringen Atmungshemmung reagierten, können wir diese Wirkung des Cyproheptadins nicht beurteilen. Bei Injektion in die Aa.car.comm. ließ sich aber auch bei unseren Tieren eine Apnoe auslösen, die von Cyproheptadin verkürzt werden.

Es ist deshalb anzunehmen, daß durch Cyproheptadin die atnungsdepressive Wirkung des Serotonins vermindert werden kann. Es ist fraglich, ob es sich dabei um einen spezifischen Serotoninantagonisten handelt. Wenn nämlich Cyproheptadin die Apnoe des Bezold-Jarisch-Reflexes verkürzt (wie von Aldunate, Prieto, Jabsa u. Mardones beschrieben), dann ist zu erwarten, daß es auch die atnungshemmende Wirkung der Veratrumalkaloide verringert.

In Schema 1 ist zusammengestellt, welche Wirkungen des Bezold-Jarisch-Reflexes von Cyproheptadin, Atropin und Pheniramin beeinflusst werden.

Schema 1

Serotonin, i.v. Injektion (Bezold-Jarisch-Reflex)



Die Wirkungen des Serotonins bei venöser Infusion stimmten mit denen bei Injektion nur teilweise überein:

Blutdruck und Herzfrequenz nahmen ab. Atmungshemmung und neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße waren nicht mehr auszulösen.

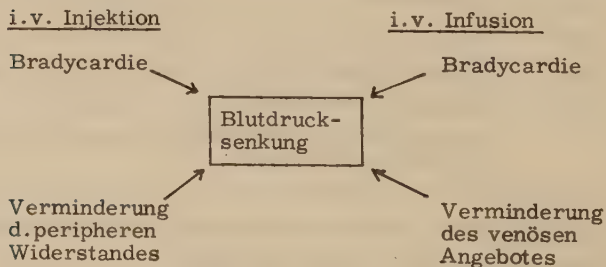
Die Widerstandsgefäße werden vielmehr neurogen konstringiert, wahrscheinlich sekundär durch Gegenregulation von Barorezeptoren. Der auffallendste Befund war, daß Serotonin bei venöser Infusion (nicht aber bei venöser Injektion!) eine neurogene Dilatation der Venen auslöste, die über afferente Fasern des Vagus verläuft. Neben Bradycardie konnte die Venendilatation zur Blutdrucksenkung bei venöser Serotonin-Infusion beitragen.

Die Venendilatation würde über eine Verminderung des venösen Angebotes an das rechte Herz wirken. Bei einigen Tieren zeigte sich dies auch an einer Senkung des zentralen Venendruckes, obwohl die gleichzeitige Bradycardie ja den entgegengesetzten Effekt auf den zentralen Venendruck hat (vis a fronte erhöht). Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß bei anderen Tieren der zentrale Venendruck sich nicht änderte oder sogar anstieg. Auch muß bedacht werden, daß sich beim intakten Tier lokale venokonstringierende Effekte (Mesenterialgebiet!) überlagern konnten (eine Verlängerung der Flußzeit trennte ja nur in den Extremitäten lokale und neurogene Effekte).

In Schema 2 ist zusammengestellt, wie sich Bradycardie und neurogene Gefäßreaktionen an der Blutdruckwirkung des Serotonins bei venöser Injektion und Infusion beteiligen könnten.

Schema 2

Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Serotonin in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der intravenösen Applikation



b) Auslösungsort: Aortenbogen

Afferenter Nerv: Aortennerv

Serotonin führte bei Injektion in den Aortenbogen zu Blutdruckanstieg und Tachycardie. Die Atmung wurde nicht beeinflusst. Die Widerstandsgefäße wurden als Folge des Blutdruckanstieges sekundär neurogen dilatiert, an den Venen zeigte sich keine Reaktion.

Als blutdrucksteigernder neurogener Mechanismus kann die Tachycardie angesehen werden, die möglicherweise auf einer Stimulation der Chemo-receptoren des Aortenglomus beruht (siehe Kapitel 3.1. der Besprechung). Cyproheptadin verminderte vermutlich durch seine antihistaminerge Eigenschaft (sekundäre Vasodilatation zum Teil über Histamin aktiv; Brody, 1970) lediglich die sekundär neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße.

c) Auslösungsort: Stromgebiet der Aa.carot.communes

Afferenter Nerv: ?

Serotonin löste bei Injektion an Receptoren des Stromgebietes der Aa. carot.comm. Blutdruckabfall, Bradycardie, Apnoe und histaminerge Dilatation der Widerstandsgefäße aus. Die Venen wurden nicht beeinflusst. Diese Wirkungen entsprechen qualitativ denen des Bezold-Jarisch-Reflexes, werden aber nicht wie dieser über vagale Afferenzen vermittelt.

Serotonin löst Apnoe und neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße weder an den Chemoreceptoren des Carotisglomus noch an den Baroreceptoren des Carotissinus aus. Lediglich die Bradycardie könnte auf einem Angriff des Serotonins an carotidealen Chemoreceptoren beruhen (siehe Kapitel 3.2. der Besprechung).

Die blutdrucksenkenden Mechanismen und die Angriffspunkte des Serotoninblockers Dypromeptadin entsprechen denen, die bei den Wirkungen des Bezold-Jarisch-Reflexes erarbeitet wurden.

So senkte Serotonin den Blutdruck am geringsten (bei einigen Tieren sogar überhaupt nicht mehr), wenn sowohl Bradycardie (selektiv mit Atropin blockierbar) als auch die Dilatation der Widerstandsgefäße (selektiv mit Pheniramin blockierbar) gehemmt wurden. Das geschieht durch die atropinartigen und antihistaminergen Eigenschaften des Cyproheptadins.

Cyproheptadin verkürzte auch die Apnoe, die Serotonin an Rezeptoren des Carotisstromgebietes auslöst. Dies könnte ein Hinweis auf T-Rezeptoren im Stromgebiet der Aa.car.comm. sein, wie sie von Aldunate, Prieto, Jabsa u. Mardones (1970) als Angriffspunkt des Cyproheptadins in der Lungenstrombahn bereits beschrieben wurden. Die als Teil des Bezold-Jarisch-Reflexes entstehende Apnoe, durch Angriff des Serotonins an pulmonalen Rezeptoren, wird ebenfalls durch Cyproheptadin verkürzt (Aldunate, Prieto, Jabsa u. Mardones, 1970).

Bei Infusion in die Aa. carot.communes löst Serotonin einen geringen Blutdruck- und Herzfrequenzabfall aus, als bei Injektion. Die Atmung wurde ebenfalls geringer gehemmt, die Widerstandsgefäße lediglich sekundär neurogen konstringiert. Auch bei Infusion in die Aa.car.comm. führte Serotonin zu keiner spezifischen neurogenen Venenreaktion.

4.2. Lokale Wirkungen

Neben neurogenen sind auch lokale Einflüsse des Serotonins auf Herz, Lungenstrombahn und periphere Gefäße an der Blutdruckwirkung beteiligt.

Die Konstriktion der Lungengefäße durch Serotonin (Gilbert, Hinshaw, Kuida u. Visscher, 1958; Aviado, 1960; McGaff u. Milnor, 1962; Emerson, 1968; Hyman, 1969) vermindert den Zustrom des Blutes zum linken Ventrikel und trägt dadurch zur Blutdrucksenkung bei.

Auf das Herz wirkt Serotonin positiv inotrop und positiv chronotrop, wie Schneider (1953) am isolierten Organ der Katze nachgewiesen hat. Diese Wirkungen könnten auf einer Freisetzung von Catecholaminen beruhen. Axelrod u. Inscoe (1963) zeigten, daß Serotonin nach venöser Injektion im Herzen gespeichert wird. Serotonin wird in sympathische Nervenendigungen des Herzens aufgenommen und verdrängt die Catecholamine aus ihren Speichern (Fillion u. Lluch, 1970). Die positiv inotrope Wirkung (durch diesen indirekten sympathomimetischen Effekt?) des Serotonins würde über eine Zunahme des Minutenvolumens den Blutdruck erhöhen.

Eine vergleichbare indirekte sympathikomimetrische Wirkung könnte auch in der Peripherie der lokal konstringierenden Wirkung des Serotonins auf die Widerstandsgefäße mit niedrigem Ausgangswiderstand zu-

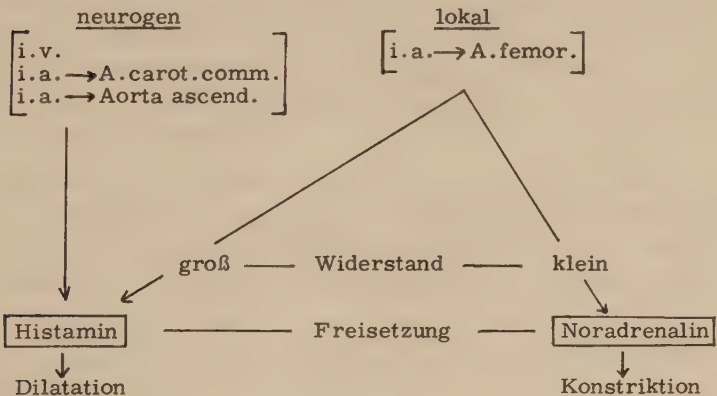
grunde liegen. Wellens (1968) konnte nämlich durch α -Blockade die lokal konstringierende Wirkung des Serotonins aufheben.

Serotonin wirkt dagegen dilatierend auf die peripheren Widerstandsgefäße, wenn diese einen hohen Ausgangswiderstand besitzen (Haddy, Gordon u. Emanuel, 1959; Page u. McCubbin, 1966; Abboud, 1968; Emerson, 1971). Auch hier handelt es sich um eine indirekte Wirkung des Serotonins. Die Dilatation wird letztlich von Histamin vermittelt, da sie mit Antihistaminika aufgehoben werden kann (Wellens, 1968). Wie schon gezeigt wurde, löst Serotonin auch auf nervalem Weg eine histaminerge Dilatation der Widerstandsgefäße aus. An den Nervenendigungen könnte das Serotonin auch durch lokalen Angriff (hier: Applikation in die A. femoralis) eine Histaminausschüttung und damit eine Dilatation der Widerstandsgefäße auslösen.

In Schema 3 sind primär neurogene und lokale Wirkungen des Serotonins auf die Widerstandsgefäße zusammengefaßt:

Schema 3

Neurogene und lokale Wirkungen des Serotonins an den Widerstandsgefäßen der Extremität



Wie das Schema zeigt, scheinen die Widerstandsgefäße keine für das Serotonin spezifischen Rezeptoren zu besitzen. Die dilatierenden Wirkungen (neurogen und lokal) werden über Histamin, die lokal konstriktorischen über Noradrenalin vermittelt.

Die Beteiligung der lokal bedingten Reaktionen der Widerstandsgefäße an einer Blutdruckwirkung des Serotonins hängt vom Ausgangswiderstand der einzelnen Gefäßabschnitte ab.

Je nachdem ob der Nettoeffekt eine Erhöhung oder Senkung des peripheren Widerstandes ist, könnte die Reaktion der Widerstandsgefäße zu einem Anstieg oder Abfall des Blutdruckes beitragen.

An den Venen wirkt Serotonin meist konstringierend. Vor allem die Venen der Haut (Haddy, Gordon u. Emanuel, 1959; Abdel Sayed, Abboud u. Ballard, 1970) und die Mesenterialgefäße (Sutter, 1965) werden durch lokalen Angriff verengt. Die Venen der Muskulatur werden dagegen nicht oder nur wenig konstringiert (Haddy, Gordon u. Emanuel, 1959; Abdel Sayed, Abboud u. Ballard, 1970). Bei einem starken lokalen venenkonstringierenden Gesamteffekt könnte eine Erhöhung des venösen Angebotes an das Herz einen blutdrucksteigernden Einzeleffekt des Serotonins darstellen.

V. Zusammenfassung

An Katzen in flacher Chloralosenarkose wurden neurogene Wirkungen des Serotonins auf den Blutkreislauf untersucht. Serotonin wurde in verschiedene Kreislaufabschnitte appliziert (venös, Aorta ascendens, Aortenbogen, Aa. carot. communes, A. femoralis), um einzelne Rezeptorenfelder zu lokalisieren. Die Anflutung von Serotonin an Rezeptoren der Lungenstrombahn (venöse Applikation), des Coronarkreislaufes (Injektion in die Aorta ascendens), des Aortenbogens und des Versorgungsgebietes der Aa. carot. communes diente der Auslösung neurogener Wirkungen. Mit der Applikation in die A. femoralis wurden zur Kontrolle die lokalen Wirkungen des Serotonins an den Blutgefäßen der Extremität bestimmt.

Ferner interessierte, welche Pharmaka die neurogenen Wirkungen des Serotonins beeinflussen können. Im Mittelpunkt stand dabei Cyproheptadin, das neben seinem Antagonismus zu Serotonin atropinartig und antihistaminisch wirkt. In den Fällen, in denen Cyproheptadin Wirkungen des Serotonins blockierte, wurde zur Differenzierung der Einfluß des Atropins und des Pheniramins geprüft.

Ein weiterer Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob Serotonin die Chemorezeptoren des Aortenglomus und des Carotislomus stimuliert. Deshalb wurde zum Vergleich das Nicotin in den Aortenbogen und in die Aa. carot. comm. injiziert. Dadurch ergaben sich Reaktionsmuster der aortalen und carotidealen Chemorezeptoren. Es wurde auch untersucht, ob das Cyproheptadin die Wirkungen des Nicotins beeinflußt.

Neurogene Reaktionen blutdruckwirksamer Pharmaka können sekundär durch den Einfluß von Barorezeptoren entstehen. Außerdem könnte ein Pharmakon auch die Empfindlichkeit von Barorezeptoren verändern. Es wurden deshalb die Reaktionsmuster der aortalen und carotidealen Barorezeptoren bestimmt.

Registriert wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Luftströmung in der Trachea, bei einigen Tieren auch die Drucke im rechten Ventrikel und rechten Vorhof, bzw. in den Hohlvenen.

Die Aa. carot. communes und damit beide Carotissinus waren druckkonstant perfundiert. Blutdruckänderungen konnten demnach nur über die aortalen Barorezeptoren zu sekundär neurogenen Wirkungen führen.

Diese Perfusion verzögerte zudem den Blutstrom und bewirkte so eine Trennung von neurogenen Reaktionen, die im Lungen-Coronar-Kreislauf, bzw. im

Aortenbogen entstanden waren, von denen die im Stromgebiet der Aa. carot. communes ausgelöst worden waren.

Reaktionen der Blutgefäße wurden an Arterien und Venen des Hinterlaufs untersucht.

Bei allen Tieren war die A. femor. mit konstanter Strömung perfundiert. Durch den Umweg über die Perfusionspumpe wurde der Blutstrom verzögert und neurogene von lokalen Gefäßreaktionen zeitlich getrennt. Die Reaktionen der Extremitätenarterien wurden durch die Messung des Perfusionsdruckes erfaßt, der bei strömungskonstanter Perfusion ein Maß für den Widerstand des arteriellen Gefäßnetzes ist.

Die Anordnung auf der arteriellen Seite wurde mit verschiedenen Meßmethoden auf der venösen Seite kombiniert. Unter isotonen Bedingungen wurden Reaktionen der Extremitätenvenen durch Messung des Venenvolumens und der art.-venösen Strömungsdifferenz erfaßt, unter isometrischen Bedingungen durch die Messung des Venendruckes.

Applikation in die A. femoralis

Serotonin dilatierte oder konstringierte die Widerstandsgefäße durch lokalen Angriff, je nachdem, ob ihr Ausgangswiderstand hoch oder niedrig war. An den Venen der Extremität löste Serotonin eine geringe Konstriktion aus. Die Wirkungen waren bei Injektion stärker und schneller beendet als bei Infusion.

Bei intravenöser Applikation wirkte Serotonin nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ unterschiedlich, je nach dem ob es injiziert oder infundiert wurde. Intravenöse Injektion und Injektion in die Aorta ascendens wirkten gleichartig.

Venöse Injektion und Injektion in die Aorta ascendens

Serotonin führte nach etwa 4 sec zu Blutdruckabfall, Bradycardie, Atmungshemmung und neurogener Dilatation der Widerstandsgefäße. Neurogene Venenreaktionen waren schwach und lediglich sekundär zur Blutdruckwirkung entstanden. Die Wirkungen werden durch Angriff des Serotonins an pulmonalen und coronaren Chemoreceptoren ausgelöst und verlaufen afferent über den Vagus (Bezold-Jarisch-Reflex). Der Serotonin-Antagonist Cyproheptadin blockierte Bradycardie und neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße und schwächte den Blutdruckabfall ab. Auf die atmungshemmende Wirkung des Serotonins hatte Cyproheptadin keinen Einfluß.

Atropin blockierte selektiv die Bradycardie, die demnach auch efferent über den Vagus vermittelt wird, und schwächte die Blutdrucksenkung durch Serotonin ab. Das Antihistaminikum Pheniramin blockierte selektiv die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße und verminderte so die blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins. Pheniramin hemmte die neurogene Vasodilatation durch Angriff im arteriellen Gefäßnetz der Extremität. Die neurogene Dilatation, die Serotonin im Lungen-Coronar-Kreislauf auslöste, verläuft über Histamin als peripheren Überträgerstoff.

Cyproheptadin hemmte also die Serotoninwirkungen durch seine atropinartigen und antihistaminergen Eigenschaften. Die gleichzeitige Hemmung von Bradycardie und neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße bewirkte auch die deutlichste Verringerung (bei einigen Tieren sogar Aufhebung) der blutdrucksenkenden Wirkung des Serotonins.

Venöse Infusion

Serotonin löste nur noch Teile des Bezold-Jarisch-Reflexes aus, nämlich Blutdruckabfall und Bradycardie. Dagegen wurde die Atmung jetzt etwas stimuliert und die Widerstandsgefäße neurogen verengt. Diese beiden Wirkungen waren vermutlich sekundär zur Blutdrucksenkung über den Einfluß der Baroreceptoren entstanden. Serotonin löste dagegen eine primäre neurogene Venendilatation aus, die afferent über den Vagus vermittelt wurde. Der Einfluß des Cyproheptadins auf die neurogene Venendilatation konnte nicht untersucht werden, da sich während der Cyproheptadinapplikation keine stabile Ausgangslage an den Extremitätenvenen einstellte.

Während der venösen Infusion des Serotonins verlief der Druck im rechten Ventrikel parallel mit dem Blutdruck, die Drucke im rechten Vorhof, bzw. in den Hohlvenen fielen, stiegen oder änderten sich nicht.

Injektion in den Aortenbogen

Serotonin führte nach etwa 4 sec zu Blutdruckanstieg und Tachycardie. Die Atmung wurde nicht beeinflusst. Eine neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße begann erst einige Sekunden nach dem Blutdruckanstieg und war wohl sekundär zu diesem durch den Einfluß der Baroreceptoren bedingt. Serotonin löste keine neurogene Venenreaktion aus.

Die Wirkungen des Serotonins wurden afferent über den Aortennerv vermittelt, der mit dem Vagus in einer gemeinsamen Bindegewebshülle verläuft.

Cyproheptadin beeinflusste weder Blutdruckanstieg noch die Tachycardie. Lediglich die sekundär neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße wurde vermindert, was wohl auf der antihistaminergen Eigenschaft des Cyproheptadins beruhte.

Die Wirkungen des Serotonins können durch eine partielle Stimulation der aortalen Chemoreceptoren erklärt werden, da das Nicotin ebenfalls zu Blutdruckanstieg und Tachycardie führte. Allerdings bestand das vollständige Reaktionsmuster der aortalen Chemoreceptoren noch aus Hyperpnoe und neurogener Konstriktion der Widerstandsgefäße. Nicotin löste nur schwache Venenreaktionen aus. Sie waren vermutlich sekundär zum Blutdruckeffekt entstanden. Die Wirkungen des Nicotins wurden ebenfalls afferent über den Aortennerv vermittelt und von Cyproheptadin nicht beeinflusst. Ein Angriff an den Baroreceptoren konnte die Wirkungen des Serotonins nicht erklären.

Injektion in die Aa.car.communes

Serotonin löste nach etwa 4 sec Blutdruckabfall, Bradycardie, Apnoe und neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße aus.

Neurogene Venenreaktionen waren schwach und lediglich sekundär zur Blutdruckwirkung entstanden.

Nach Vagotomie war nur die herzfrequenzsenkende Wirkung des Serotonins aufgehoben, unverändert waren Apnoe und Blutdrucksenkung (die allerdings langsamer verlief), verstärkt die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße.

Der Serotonin-Antagonist Cyproheptadin blockierte die Bradycardie und die neurogene Vasodilatation und schwächte die Blutdrucksenkung ab. Bei einigen Tieren verkürzte Cyproheptadin die Apnoe.

Atropin blockierte selektiv die Bradycardie, die demnach efferent über den Vagus lief und schwächte die Blutdrucksenkung etwas ab. Pheniramin blockierte selektiv die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße und verminderte so die blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins. Pheniramin hemmte die neurogene Vasodilatation durch Angriff im arteriellen Gefäßnetz der Extremität. Die neurogene Dilatation, die Serotonin im Stromgebiet der Aa.carot. comm. auslöste, verläuft über Histamin als peripheren Überträgerstoff.

Nach diesen Befunden hemmte Cyproheptadin auch hier vor allem durch seine atropinartigen und antihistaminergen Wirkungen. Die gleichzeitige Blockade von Bradycardie und neurogener Dilatation der Widerstandsgefäße war der

Grund dafür, daß Serotonin den Blutdruck kaum oder bei einigen Tieren nicht mehr senkte. Ein spezifischer Serotoninantagonismus könnte der Verkürzung der Apnoe durch Cyproheptadin zugrunde liegen.

Die Wirkungen des Serotonins bei Injektion in die Aa.car.comm. beruhten nicht auf einem Angriff an den Barorezeptoren des Carotissinus. Auch die Stimulation der Chemorezeptoren des Glomus caroticum konnte nur Blutdrucksenkung und Bradycardie erklären. Das Reaktionsmuster der carotidealen Chemorezeptoren, wie es von Nicotin ausgelöst wurde, bestand aber neben Blutdrucksenkung und Bradycardie noch aus Hyperpnoe und neurogener Konstriktion der Widerstandsgefäße.

Nicotin löste nur schwache Venenreaktionen aus. Sie waren vermutlich sekundär zur Blutdrucksenkung entstanden.

Die blutdrucksenkende Wirkung des Nicotins war durch die Bradycardie bedingt. Nach Vagotomie oder Cyproheptadin (durch seine atropinartige Wirkung blockierte es selektiv die Bradycardie) änderte Nicotin die Herzfrequenz nicht mehr und erhöhte jetzt den Blutdruck. Vielleicht hat die neurogene Konstriktion der Widerstandsgefäße den blutdrucksteigernden Effekt unterstützt.

Hinter den gleichartigen Blutdruckwirkungen des Nicotins und des Serotonins verbargen sich also verschiedene Mechanismen.

Die Wirkungen des Serotonins bei Infusion in die Aa.car.comm. stimmten mit denen bei Injektion größtenteils überein. Lediglich die Widerstandsgefäße reagierten in entgegengesetzter Weise. Sie wurden neurogen verengt, was vermutlich sekundär auf den Einfluß der Barorezeptoren infolge der Blutdrucksenkung beruhte.

VI. Literaturverzeichnis

1. Abboud, F.M.:
Vascular responses to NOR, Angiotensin, Vasopressin
and Serotonin
Fed. Proceeding 27, 1391 (1968)
2. Abdel Sayed, W.A., Abboud, F.M. and Ballard, D.R.:
Contribution of venous resistance to total vascular resistances
in skeletal muscle
Amer. J. Physiol. 218, 1291 (1970)
3. Aldunate, J., Prieto, R., Jabsa, Z. and Mardones, J.:
Influence of Serotonin Antagonists on the reflex cardiorespiratory
response to Morphine and Serotonin in rats
Arzneimittelforschung 20, 1810 (1970)
4. Aviado, D.M.:
Pulmonary venular responses to anoxia, 5-HT and Histamin
Amer. J. Physiol. 198, 1032 (1960)
5. Axelrod, J. and Inscoe, J.K.:
The uptake and binding of circulating 5-HT and the effects
of drugs
J. Pharmac. 141, 161 (1963)
6. Boerth, R.C., Ryan, M.J. and Brody, M.J.:
Pharmacological blockade of reflex vasodilatation;
effects on postulated neurohumeral mechanism
J. Pharm. exp. Ther. 172-1, 52 (1969)
7. Brody, M.J., DuCharme, D.W. and Beck, L.:
Active Reflex Vasodilatation Induced by Veratrine and
Dopamine
J. Pharmac. 155, 84 (1967)
8. Brody, J.M.:
Active vasodilatation evoked by stimulation of sinus nerve
in conscious dogs
Amer. J. Physiol. 218, 1296 (1970)

9. Comroe, J.H.jr. and Mortimer, L.:
The respiratory and cardiovascular responses of temporally
separated aortic and carotid bodies to cyanide, nicotine
phenyldiguanide and serotonin
J.Pharm. exp. Ther. 146, 33 (1964)
10. Comroe, J.H.jr.:
Carotid sinus versus carotid body origin of nicotin and
cyanide bradycardia in dog
Amer. J. Physiol. 220, 472 (1971)
11. Daly, D.B. and Scott, M.:
Cardiovascular responses to stimulation of the caortid
body chemoreceptors in the dog
J. Physiol. (London) 165, 179 (1963)
12. Dawes, G.S. and Comroe, J.H. jr.:
Chemoreflexes from the heart and lungs
Physiol. Reviews 34, 167 (1954)
13. Emerson, Th.E. jr.:
Effects of ACh, Histamin and Serotonininfusions on
venous return in the dog
Amer. J. Physiol. 215, 41 (1968)
14. Emerson, Th. E. jr.:
Local vascular response to Serotonin in dog sceletal
muscle at different levels of restance
Fed. proceedings 30 (1971)
15. Felix, W.:
Strömungsmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Path. Pharm. 244, 254 (1962)
16. Felix, W. und Bremer, F.W.:
Kreislaufwirkungen isotoner Kochsalzlösungen
(Verdünnungseffekt)
Arch. exp. Path. Pharm. 246, 421 (1964)

17. Felix, W.:
Frequenzmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Path. Pharm. 246, 484 (1964)
18. Felix, W., Remien, J. und Hällfritsch, K.:
Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch
Pflügers Arch. 329, 352 (1971)
19. Felix, W. und Mattes, P.:
Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Histamin
Arch. exp. Path. Pharm. 255, 453 (1966)
20. Fillion, G. and Lluch, S.:
Release of Noradrenaline from the dog-heart in situ
following administration of 5-HT
Acta pharm. tox. 28, Suppl. 1 (1970)
21. Gilbert, R.P., Hinshaw, L.B., Kuida, H. and Visscher, M.B.:
Effect of Histamin, 5-HT, Epinephrine on pulmonary hemodynamics with particular reference to arterial and venous resistance
Amer. J. Physiol. 194, 165 (1958)
22. Ginzel, K.H. and Kottegoda, S.R.:
The action of 5-HT and Tryptamine on aortic and carotid sinus receptors
J. Physiol. (London) 123, 277 (1954)
23. Goodman, L.S. and Gilman, A.:
The Pharmacological Basis of Therapeutics
Fourth Edition, 1971
24. Haddy, F.J., Gordon, P. and Emanuel, P.A.:
The influence of tone upon responses of small and large vessels to Serotonin
Circ. Research 7, 123 (1959)

25. Handschumacher, R.E. and Vane, J.R.:
 The relationship between the penetration of tryptamine and
 5-Hydroxytryptamine into smooth muscle and the associated
 contractions
 Brit. Pharmacol. Chemotherap. 29, 105 (1967)
26. Heymans, C. and Neil, E.:
 Reflexogenic areas of the cardiovascular system London, 1958
27. Hyman, A.L.:
 Direct effects of vasoactive agents on pulmonary veins
 J. Pharmac. 168, 96 (1969)
28. Korner, P.J.:
 Integrative Neural Cardiovascular Control
 Physiol. Reviews 51, 312 (1971)
29. Krayer, O. and Acheson, G.H.:
 The pharmacology of the veratrum alkaloids
 Physiol. Reviews 26, 383 (1946)
30. Li, D.M.F. and Bentley, G.A.:
 Reflex vascular responses to vasoactive substances
 Europ. J. Pharm. 12, 203 (1970)
31. McCubbin, J.W., Green, J.H., Salmoiraghi, G.C. and Page, I.H.:
 The chemoreceptor stimulant action of serotonin in dogs
 J. Pharmac. 116, 191 (1956)
32. McGaff, Ch.J. and Milnor, W.R.:
 Effects of Serotonin on pulmonary bloodvolume in the dog
 Amer. J. Physiol. 202, 957 (1962)
33. Osswald, E.:
 Über die durch Sympathikomimetika ausgelöste Vasodilatation
 Arch. exp. Path. Pharm. 263, 277 (1969)

34. Page, I.H., McCubbin, J.W.:
Arterial pressure response to infused Serotonin in
normotensive dogs and man
Amer. J. .Physiol. 184, 265 (1956)
35. Page, I.H. and McCubbin, J.W.:
Inhibition of neurogenic vasoconstriction by Serotonin
Circ. Research 11, 74 (1962)
36. Schneider, J.A. and Yonkman, F.F.:
Action of Serotonin on Vagal Afferent Impulses in the cat
Amer. J.Physiol. 174, 127 (1953)
37. Sutter, M.C.:
Pharmacology of isolated veins
Brit. J. Pharm. chem. 24, 742 (1965)
38. Thomas, D.P. and Vane, J.R.:
5-HT in the circulation of the dog
Nature, 216, 353 (1967)
39. Wellens, D. and Wantes, E.:
Norepinephrine induced reflex vasodilatation and vascular
effects of Serotonin
Arch. int. Pharmacodyn. 164, 140 (1966)
40. Wellens, D.:
Peripheral inhibition of reflexogenic vasodilatation
induced by Veratridine
Arch. Int. Pharmacodyn. 172, 247 (1968)

Lebenslauf

Am 3. März 1947 wurde ich, Hans Harald Riedhammer, als Sohn des Kernphysikers Dr. rer. nat. Johann Riedhammer und seiner Ehefrau Marianne, geb. Wittmann, in Schwandorf/Bayern geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Haigerloch, Freiburg/Brsg. und in München. Die Volksschule besuchte ich in Freiburg und in München von 1953 - 1957, anschließend das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium (Asamgymnasium) in München bis zum Abitur im Sommer 1966.

Im Wintersemester 1966/67 wurde ich zum Studium an der medizinischen Fakultät der Universität München zugelassen. Mein Vater verstarb 1967.

Im Frühjahr 1969 bestand ich die ärztliche Vorprüfung.

Auch während der klinischen Semester studierte ich in München. Vom Juni 1970 bis Februar 1972 führte ich den experimentellen Teil der Dissertationsarbeit am Pharmakologischen Institut durch. Auszugsweise konnte ich die Ergebnisse auf der Tagung der Pharmakologen in Mainz (Frühjahr 1971) vortragen.

Im Dezember 1973 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

